Aus der Urologischen Klinik des Prosper-Hospitals
zu Recklinghausen

Chefarzt: Professor Dr. med. R. Meridies

Zur Anwendung der Kryothermokaustik beim Prostataadenom und -Karzinom

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

1981

vorgelegt von

Franz-Josef Hillejan

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0081

Aus der Urologischen Klinik des Prosper-Hospitals
zu Recklinghausen

Chefarzt: Professor Dr. med. R. Meridies

Zur Anwendung der Kryothermokaustik beim Prostataadenom und -Karzinom

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Franz - Josef Hillejan

1979

"Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Krüskemper

Referent
gez.: Prof. Dr. Meridies

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Dettmar

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

gewidmet meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

A Einleitung ..... 1 - 2

B Methode und Material

I.) Kryobiologische Grundlagen unter besonderer Berücksichtigung der zusätzlich angewandten Thermokaustik ..... 3 - 7

II.) Die Bedeutung von Sondengröße, Gefriergeschwindigkeit, Gefrier- und Heizdauer, sowie der erreichten Temperaturen für den Zelltod ..... 8 - 12

III.) Gerätebeschreibung und Anwendung ..... 13 - 20

IV.) Morphologische Befunde ..... 21 - 23

V.) Mitteilungen über Komplikationen bei Anwendung der Kryothermokaustik der Prostata ..... 24 - 26

VI.) Zur Indikation ..... 27 - 30

C Eigene Ergebnisse

I.) Eigenes operatives Vorgehen ..... 31 - 32

II.) Krankengut ..... 33 - 42

III.) Intra- und postoperative Ergebnisse ..... 43 - 45

D Diskussion ..... 46 - 56

E Ausblicke: Immunologische Aspekte der Kryothermokaustik beim Prostatakarzinom 57

F Zusammenfassung ..... 58 - 59

G Literaturverzeichnis ..... 60 - 68

A. Einleitung

Die heilende oder lindernde Wirkung von Kälte ist keine neue Erkenntnis. Schon 1883 beschreibt OPENCHOWSKI (47) den Effekt lokaler Kälteeinwirkung auf biologisches Gewebe. DE QUERVAIN (50) vereiste 1917 eine Blasenpapillom und 1925 ein Blasenkarzinom unter Verwendung von CO_2 Schnee. In dem Bemühen um Verständnis der kryobiologischen Vorgänge und Zellveränderungen erfolgte eine ausführliche Erörterung der Problematik durch zahlreiche Autoren: HOWARD 1935 (30), FAY 1938 (12), BREEDIS 1942 (4), MC DONALD 1950 (9), LOVELOCK 1954 (35), MERYMAN 1957 (39), MAZUR 1961 (38), KAPLAN 1967 (31), SIGEL 1967 (64), HOCHBERG 1969 (28). Schon früh wird dabei auf den Unterschied zwischen Unterkühlen (heterogene Nukleation = nur extrazelluläre Eiskristallbildung) und Frieren (homogene Nukleation = intrazelluläre Eiskristallbildung, welche allein zur vollständigen Zelldestruktion führt) hingewiesen.
Mit der Entwicklung einer kryochirurgischen Einheit, welche durch Verdampfen von flüssigem Stickstoff in Sekundenschnelle die für die homogene Nukleation notwendigen tiefen Temperaturen erreicht, ebnete der Neurochirurg COOPER 1962/63 (6) den Weg zur breiteren Anwendung dieses Verfahrens in der Medizin. Durch GONDER, SOANES und SMITH (17), welche eine spezielle Sonde zum transurethralen Gebrauch entwickelten, fand die Methode Einzug in die Urologie zur Behandlung des Prostataadenoms und Karzinoms. In den darauffolgenden Jahren bis jetzt wurden an einigen Kliniken kryochirurgische Eingriffe bei prostatabedingter Blasenhalsobstruktion vorgenommen. Dabei zeichnet sich das Verfahren durch sein äußerst geringes Operationsrisiko und durch geringen Blutverlust aus, wobei jedoch andererseits die Ergebnisse bei der offenen Operation im Sinne einer radikalen Prostatektomie oder bei der transurethralen Elektroresektion oftmals besser bewertet werden müssen. Nach übereinstimmender Überzeugung aller Autoren bedeutet die Vereisung aber eine sinnvolle Bereicherung zu den anderen Verfahren, wobei bei der Indikationsstellung aus internistischer

Sicht Vorgeschädigte und damit nach den konventionellen Methoden inoperable Patienten berücksichtigt werden sollen (OPELT - 46).
Bei dem in dieser Studie beschriebenen Verfahren wird das Prostatagewebe zusätzlich zur Kryodestruktion der sogenannten Thermokaustik ausgesetzt. Dabei handelt es sich um eine Erwärmung auf ca. plus 170 Grad Celsius bis plus 200 Grad Celsius, welche bei in der Urethra belassener Sonde direkt der Kältetherapie nachgeschaltet wird. Die Vorteile und Gefahren dieses kombinierten Verfahrens werden im einzelnen beschrieben und diskutiert.

Die vorliegende Arbeit ist der Versuch einer Bewertung der Methode anhand von Ergebnissen bei 25 wegen Prostataadenom bzw. -Karzinom kryothermokaustisch behandelten Patienten der Abteilung für Urologie im Prosper-Hospital Recklinghausen (Chefarzt: Professor Dr. med. R. Meridies). Die Art der Operation, die Indikationsstellung, der postoperative Verlauf bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus und die Komplikationen werden beschrieben und mit der entsprechenden Literatur verglichen und diskutiert.

B I. Kryobiologische Grundlagen unter besonderer Berücksichtigung der zusätzlich angewandten Thermokaustik

Ziel der Kryothermokaustik - Chirurgie der Prostata ist die Zerstörung einer möglichst großen Anzahl von Zellen der Vorsteherdrüse, um nach Abstoßung der Zelltrümmer wieder einen freien Miktionsweg zu erhalten.

Kälte besitzt einen zelldestruierenden Effekt auf biologisches Gewebe. Es ist aber dringend notwendig, die Zelle irreversibel zu schädigen, was nur durch schnelle Abkühlung auf Temperaturen von minus 40 Grad Celsius bis minus 180 Grad Celsius gewährleistet ist (SIGEL - 63). Bei diesen Temperaturen bilden sich neben extra- auch intracelluläre Eiskristalle, welche eine mechanische Zerstörung der Zellmembran bewirken; man spricht von homogener Nukleation (Abbildung 1).

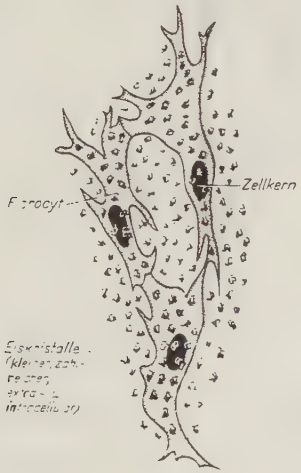


Abb. 1: Schema dreier Fibrocyten aus einem Bindegewebsverband. Homogene Nukleation ist definiert durch gleichmäßige extra- und intracelluläre Eiskristallbildung - aus SIGEL (63).

Geringere Temperaturen bewirken nur eine extracelluläre Eiskristallbildung. Durch das Gefrieren des die Zelle umgebenden Wassers wird ein osmotischer Gradient aufgebaut, welcher der Zelle Wasser entzieht. Diese wird damit refraktär gegen intracelluläre Kristallbildung. Diese heterogene Nukleation (Abbildung 2) entspricht praktisch einer Gefriertrocknung, welche der Zelle nach dem Auftauen eine Überlebenschance beläßt (SCHROTT - 59).

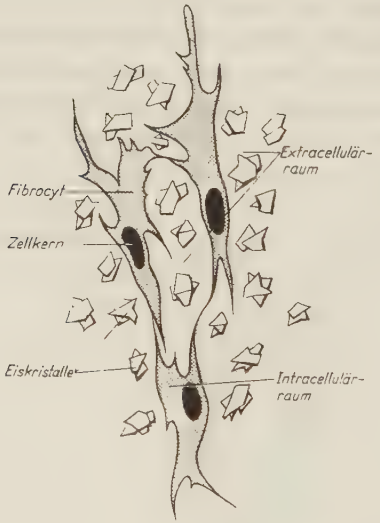


Abb. 2: Heterogene Nukleation ist definiert durch ausschließliche extracelluläre Eiskristallbildung - aus SIGEL (63).

Bei der homogenen Nukleation sind neben der mechanischen Membranschädigung durch die Eiskristalle aber noch weitere Faktoren für den Zelltod zu nennen (SOANES - 66):

1. Toxische Elektrolyt-Konzentrationen in der dehydrierten Zelle
2. Eiweißdenaturierung
3. Thermischer Schock
4. Vaskuläre Stase

Die für die Zelldestruktion verantwortlichen irreversiblen und reversiblen Faktoren sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1: Kältebiologische Fakten: Zellschädigende irreversible bzw. reversible Faktoren - nach WALZEL (70)

A.) Irreversibel schädigende Faktoren

1. Intracelluläre Eisbildung (homogene Nukleation) H_2O-Eineisung in der Zelle durch rasche Unterkühlung (unter 40° C)
2. Intracelluläre toxische Elektrolytkonzentration (Hypothese) entsteht nach Wasserabgabe in den bereits eingeeisten, hypertonen, heterogen nucleierten Extracellularraum, dadurch pH-Verschiebung, Schädigung der Puffersysteme, Proteindenaturierung, Trennung des Lipid-Proteinkomplexes, Zellwandschädigung
3. Wandernde Rekristallisation
   Laufende Veränderungen von Größe und Form der Eiskristalle in der Zelle, speziell beim langsamen Auftauen
4. Kälteschädigung der Gefäße (gesicherter Faktor)
   Ernährungsstörung durch Thrombose und vaskuläre Stase

B.) Unter Umständen reversibel schädigende Faktoren
Beim langsamen Abkühlen unter kürzeren Einwirkungszeiten: Gefriertrocknung der Zelle durch Wasserabgabe in den Extracellularraum. Bei weiterem Temperaturabfall wegen Wassermangel Ausbleiben der toxischen intracellulären Wasserkristallisation.

Die der Kälte nachfolgenden kaustischen Temperaturen bis minus 200 Grad Celsius führen neben einer Hitzedestruktion von durch den Kryoreiz nicht vollständig zerstörten Zellen zu einer kleinkrümeligeren Aufsplitterung der Nekrosen, was für den postoperativ sich anschließenden Katheterabfluß von entscheidender Wichtigkeit ist.
Eine besondere Erwähnung bedarf die oben genannte vaskuläre Stase, welche bei der Kryothermokaustik zu beobachten ist. Der Frostwall verursacht mit seinem Entstehen Hämostase und Avaskularität. Es kommt zu keinen wesentlichen Nachblutungen, wie dies zum Beispiel bei der transurethralen Elektroresektion der Fall ist, weil neben dem akuten Zirkulationsstop beim Kryoschock keine Bildung toxischer oder histaminartiger Reizstoffe auf benachbarte Gefäße zu verzeichnen ist (SIGEL - 64). Die Kältelä-sion setzt gegen Nachblutungen absichernde tamponierende, nicht toxische Koagulationsnekrosen. Die Thermokaustik verstärkt diesen Effekt, indem besonders die oberflächlichen Gefäße der Schleimhaut durch Hitzekoagulation vollständig zerstört werden. Durch diesen sofort einsetzenden cirkumurethralen Gefäßverschluß wird aber auch das Auftreten von intraoperativen Blutungen fast vollständig verhindert. Eine eventuell nachträglich notwendige Elektroresektion geschieht im Blutleeren.

Wie schon erwähnt, ist das Ziel der Kryothermokaustik die Zerstörung einer möglichst großen Anzahl von Zellen.Aber selbst beim Idealpatienten mit Prostata gleicher Größe und gleichen Gewichts wäre das Ausmaß der Gewebszerstörung nicht genau vorhersehbar. Dies wird nach DOW (11) von den folgenden drei , bei den einzelnen Patienten unterschiedlich ausgeprägten Faktoren wesentlich beeinflußt.

1. Durchblutung
   Ein gut vaskularisiertes Gewebe setzt der Kälteausbreitung einen stärkeren Widerstand entgegen, als ein schlecht durchblutetes. Dieses Phänomen erklärt wohl auch, warum das

umgebende Gewebe bei der Vereisung der hypertrophen Prostata nicht geschädigt wird. Nach HASCHEK (22) drückt die vergrößerte Prostata auf ihre Kapsel und reduziert somit die Blutversorgung, weshalb sie schneller gefriert als beispielsweise die in der Umgebung vorhandene Trigonumschleimhaut.

2. Wärmeleitfähigkeit
   Diese wird wesentlich beeinflußt von der Menge des Gewebswassers. Eine "saftreiche" adenomatöse Prostata wird anders reagieren als eine fibröse. Allgemein gilt: Je größer der Wassergehalt, desto mehr wird die Zelle beim Eingriff beeinflußt.
3. Konzentration von gelösten Substanzen

Bei den hier genannten Faktoren handelt es sich um von der Natur vorgegebene Eigenschaften beim zu behandelnden Patienten. Für das Ausmaß der Gewebszerstörung sind aber ferner Unterschiede in der Größe und der Frier- und Heizleistung des technischen Systems von entscheidender Bedeutung, was im einzelnen im folgenden Kapital besprochen werden soll.

B II. Die Bedeutung von Sondengröße, Gefriergeschwindigkeit, Gefrier- und Heizdauer sowie der erreichten Temperatur für den Zelltod

Hält man eine Kryosonde in ein Glas mit Wasser, so bildet sich schnell ein Eisball um den nichtisolierten Anteil der Sondenspitze (Abbildung 3).

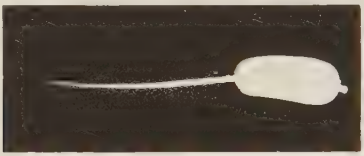


Abb. 3: Symmetrische Ausformung des Eisballs im Experiment, nachdem die Kryosonde in ein Glas mit Wasser gehalten worden war - nach HASCHEK (25).

Die Größe dieses Eisballs ist abhängig von der Gefrieroberfläche und damit von der Sondengröße. Ein analoger Vereisungsbezirk bildet sich bei Anwendung des Verfahrens auch im Gewebe. GERLACH u.a. (15) haben Modellversuche an isolierten und nicht mehr durchbluteten menschlichen Geweben durchgeführt, wobei mit Hilfe von Thermoelementen die durch den Kryoeffekt erzeugte Unterkühlung in Abhängigkeit von der angezeigten Sondentemperatur, vom Abstand von der Sondenspitzenoberfläche und von der Vereisungsdauer gemessen wurde. Die Ergebnisse dieser Messungen zeigen ein Mißverhältnis zwischen den am Gerät eingestellten Sollwerten und den in verschiedenen Abständen von der Sondenoberfläche registrierten Werten. Die in der Nähe der Sondenspitze gemessenen Temperaturen waren tiefer und damit den Sollwerten angenäherter, als die weiter entfernt gemessenen. Um die Sondenoberfläche herum konnten in verschiedenem Abstand jeweils Isothermen registriert werden.

Experimentelle Studien von SCHROTT und SIGEL (58) bekräftigen

diese Erkenntnisse. Bei ihren Untersuchungen hat sich gezeigt, daß geschlossene Kältesonden geringen Durchmessers zu keiner verläßlichen, zelltötenden Therapie geeignet sind, da sie nicht einmal in Millimeter-Abstand die erforderlich tiefen Temperaturen und die noch zu besprechenden hohen Gefriergeschwindigkeiten erreichen. Nach ihren Angaben erlauben großkalibrige Sonden von 10-20 Millimeter Sondendurchmesser eine Zelldestruktion bis in eine Tiefe von 3-6 cm (59). Bei experimentellen Untersuchungen am Fremdkörpersarkom der Ratte erreichte HOCHBERG (28) mit einem Sondenquerschnitt von 9,52 Millimeter (Temperatur minus 170 Grad Celsius, Vereisungszeit 2 Minuten) eine durchschnittliche Tumornekrose von 26 Millimeter. Der Vereisungskegel war zwar meist etwas größer, jedoch werden in den Randbezirken nicht mehr sämtliche Tumorzellen zerstört. Durch mehrmaliges Vereisen dergestalt , das sich die Vereisungszonen in den Randzonen überschneiden (olympische Ringe!) konnte allerdings ein völliges Zugrundegehen der Tumorzellen beobachtet werden. Als praktische Folgerung sollten daher große Gefriersonden gebraucht werden. Bei den in dieser Arbeit aufgeführten Patienten kam eine Sonde von 8 Millimeter Durchmesser zur Anwendung, womit noch eine gute transurethrale Durchgängigkeit möglich ist.

Wie schon erwähnt, sind für die homogene Nukleation Temperaturen von minus 40 Grad Celsius bis minus 180 Grad Celsius notwendig. Neben dem Temperaturendpunkt ist auch der Temperaturabfall pro Zeiteinheit von Wichtigkeit. Bei langsamen Einfrieren mit einem Abfall bis 20 Grad Celsius pro Minute entstehen lediglich extracelluläre Eiskristalle (SIGEL - 63), wodurch der Zelle osmotisch Wasser entzogen wird. Die Nukleation ist heterogen. Bei weiterer schneller Abkühlung können in der jetzt ausgetrockneten Zelle keine Eiskristalle mehr gebildet werden. Auch autolytische Prozesse werden so verhindert. Es handelt sich dabei also um eine Konservierung, was man sich zum Beispiel beim Einfrieren von Gewebe zunutze macht. Die für den Zelltod notwendige homogene

Nukleation mit Gefriertod durch intracelluläre Eiskristallbildung läßt sich nur durch eine hohe Gefriergeschwindigkeit erreichen.

Ein schneller Temperaturabfall ist weiterhin für eine größtmögliche und schnelle Ausdehnung des Kältebezirks im Gewebe notwendig. Beim Kryoreiz gefriert zuerst die unmittelbare Kontaktfläche mit der Kältequelle. Dabei fällt die Temperatur an der Kontaktfläche sprunghaft unter Null Grad Celsius ab, während sie darunter zunächst noch über dem Gefrierpunkt bleibt. Dennoch breitet sich die Kältefront bei schnellem Temperaturabfall im Gewebe rasch aus, da die Wärme von der dicker werdenden Eisschicht in der Tiefe beschleunigt abgeleitet wird. Je rascher die geforderten tiefen Temperaturen erreicht werden, desto schneller breitet sich diese Front aus.
Bei der Entwicklung des in dieser Arbeit beschriebenen Erbokryo-OP-Gerätes ist mit der Forderung nach einer Gefriergeschwindigkeit von mindestens 120 Grad Celsius pro Minute dieser Erkenntnis genüge getan worden.
Im Gegensatz zum schnellen Gefrieren sollte das Auftauen des Gewebes langsam erfolgen. MAZUR (38) sieht hier die Möglichkeit einer quantitativ größeren Zellabtötung, was durch das Phänomen der wandernden Rekristallisationszonen erklärt werden kann (SIGEL - 63). Dabei findet eine Umgruppierung in der Konfiguration der Eiskristalle statt, was für die einzelne Zelle die Wirkung eines mehrmaligen Gefrierens hat. Beim Auftauen schmilzt zuerst das die Sondenspitze unmittelbar umgebende Gewebe. Da Wasser Wärme schlechter leitet als Eis, bildet sich eine Isolierschicht. Um diese zu überbrücken, sollte der Auftauvorgang ebenfalls langsam erfolgen.

Früher verwendete man Vereisungszeiten bis zu 16 Minuten (GREEN - 20). Es hat sich aber gezeigt, daß die optimale Einfrierzeit bei 3 - 5 Minuten liegt. Nach PETERS (49) sind bei diesen Zeiten

die gleichen Erfolge wie bei langdauernder Vereisung zu verzeichnen, allerdings ist die Komplikationsrate (Infektion, Nekroseabstoßung) wesentlich geringer. Ähnlich äußert sich HASCHEK (25), wenn er sagt, daß bei kurzen Frierzeiten von 3 - 4 Minuten Komplikationsraten außerordentlich klein, die Ergebnisse im Hinblick auf eine katheterfreie Miktion jedoch befriedigend sind. Längere Einfrierzeiten geben keinen nachweisbar besseren Kälteeffekt, jedoch wächst die postoperative Komplikationsrate durch unübersehbare und unkontrollierbare Gewebsschäden in den lediglich unterkühlten Randzonen der Kälteeinwirkung (REUTER - persönliche Mitteilung).
Nach Messungen von HOCHBERG (28) zeigen Thermofühler, die in 5 und 10 Millimeter Abstand von der Kühlsonde eingestochen werden, nach 15 bzw. 60 Sekunden eine Temperatur von minus 100 Grad Celsius in dem untersuchten Tumorbereich (Fremdkörpersarkom der Ratte). Um jedoch diese Temperatur in einer Entfernung von 12 Millimeter von der Sonde zu erreichen, bedarf es schon einer Frierzeit von 2 Minuten. Um nochmal 2 Millimeter tiefer zu gefrieren, muß man 6 Minuten lang vereisen. Eine Frierzeit über 3 Minuten ist nach seiner Meinung nicht mehr rationell. Besser sollte man von mehreren Stellen aus vereisen, damit sich die einzelnen Zonen überschneiden. Weiterhin ist zu bedenken, daß sich bei länger dauernder Vereisung am Blasenboden eine gewisse Urinmenge ansammelt, die mitvereist und zur automatischen Vereisung der Harnleiterostien mit Komplikationen wie Harnstauung führen kann.

Für die Dauer der sich anschließenden Hitzephase muß die anhaltende Kälteanästhesie Berücksichtigung finden. Die Thermokaustik wird $1^1/_2$ bis 2 Minuten durchgeführt. Eine Verlängerung dieser Zeit würde evtl. das Ausmaß der Hitzedestruktion vergrößern, allerdings läßt die Schmerzunempfindlichkeit der Patienten nach der Kryophase unter Belastung mit Temperaturen bis plus 180 Grad Celsius allmählich nach, sodaß eine Verlängerung der kaustischen

Phase unter diesem Gesichtspunkt als nicht sinnvoll angesehen.
werden kann.

B III. Gerätebeschreibung und Anwendung

Das Prinzip der Kryochirurgie läßt sich wie folgt beschreiben: Durch Verdampfen von flüssigem Stickstoff, welcher unter Überdruck in die Verdampfungskammer einer Operationssonde eingespritzt wird, können an der nicht isolierten Sondenspitze Temperaturen von minus 196 Grad Celsius erreicht werden. Dabei wird dem umgebenden Gewebe rasch Wärme entzogen und dieses dadurch gefroren.

Für die Funktionsfähigkeit der kältechirurgischen Apparatur sind vier Teile entscheidend (SIGEL - 62):

1.) Vorratsbehälter für flüssigen Stickstoff.
2.) Überdruckvorrichtung.
3.) Ein flexibler und gut isolierter Verbindungsschlauch.
4.) Transurethral einführbare Prostatasonde, deren nicht isolierte Spitze den Kältekontakt zum Gewebe herstellt.

Verbindungsschlauch und Sonde bestehen aus drei konzentrisch angeordneten Hohlräumen (Abbildung 4).

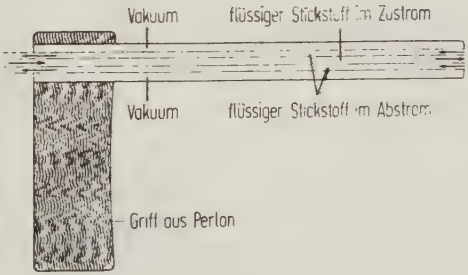


Abb. 4: Kältesonde im Längsschnitt - aus SIGEL (64)

Flüssiger Stickstoff fließt durch den inneren Hohlraum in die Verdampfungskammer am distalen Ende des Instruments, und das umgewandelte Gas wird durch den mittleren Hohlraum abgesaugt. Der äußere Hohlraum schließlich dient zur Isolierung. An der Sondenspitze befindet sich ein Thermofühler zur Messung der aktuellen Temperatur; weiterhin ist circa 1 cm von der nicht isolierten Frieroberfläche entfernt ein kleiner Knopf angebracht, welcher rektal palpabel ist und somit eine genaue Lokalisation der Sondenspitze in der Pars prostatica urethrae erlaubt (Abbildung 5).

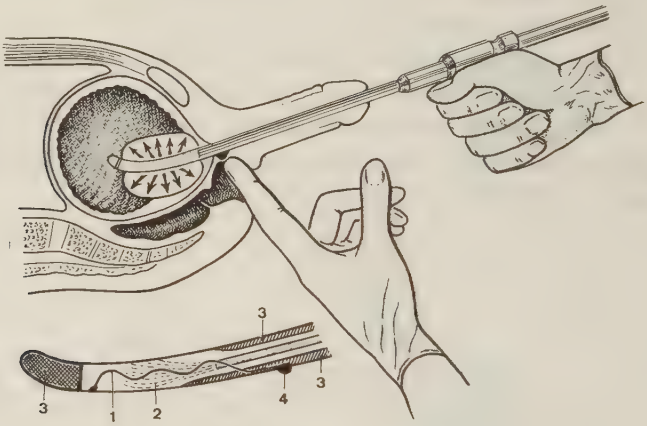


Abb. 5: Kryothermokaustik der Prostata. Von rektal aus wird die Lage des Orientierungsknopfes (4) kontrolliert, der am Apex der Prostata liegen soll. 1 Heizspirale, 2 Verdampfungskammer (Kühlzone), 3 vakuumisolierte Teile der Sonde aus VÖLTER (69).

Bei allen hier beschriebenen Fällen kam das Erbokryo-OP-Gerät* mit zusätzlicher Kryokaustikvorrichtung für die Urologie zur Vereisung und anschließenden Verkochung der Prostata zur Anwendung (Abbildung 6).

* Hersteller: Erbe - Elektromedizin GmbH & Co. KG
Postfach 1420, 7400 Tübingen

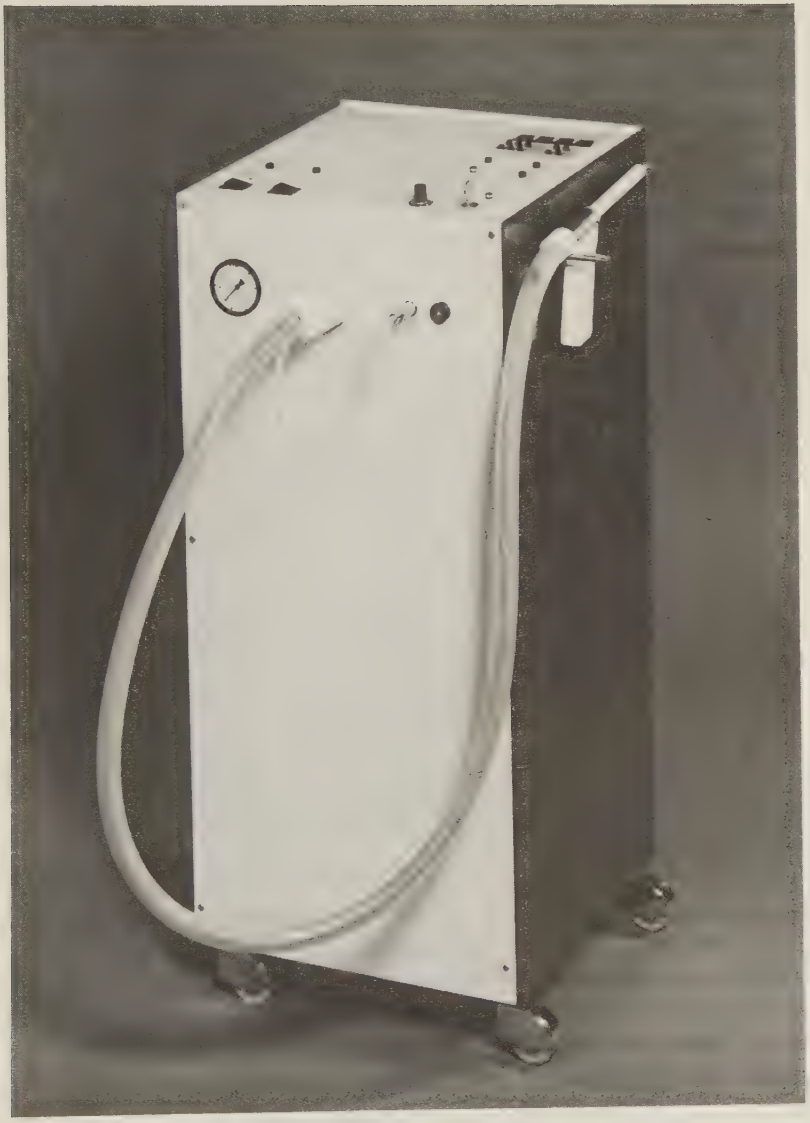


Abb. 6: Erbokryo-OP-Gerät mit zusätzlicher Kryokaustikvorrichtung

Dieses Gerät wurde nach folgenden Kriterien entwickelt (van GERVEN - 16):

1.) Gefriergeschwindigkeit muß mindestens 120 Grad pro Minute betragen.
2.) Die Stickstoff-Füllung des Gerätes muß mindestens für 25 - 30 Behandlungen ausreichen.
3.) Das Gerät muß mit einer digitalen Vollautomatik ausgerüstet sein, so daß die Funktionen gefrieren, abtauen, Gefrierdauer und Kryokaustik nur durch Einschalten eines Fußschalters ausgelöst werden und Fehlbedienungen ausgeschlossen sind.
4.) Anschlußmöglichkeit für Analogschreiber eines Patientenprotokolls sollten vorhanden sein.
5.) Möglichkeiten Zum Anschluß eines Data-Processors, womit Gefrier- bzw. Aufheizprogramme gefahren werden können.
6.) Möglichkeit zum Autoklavieren aller Sonden, damit eine volle Aseptik möglich ist.
7.) Indirekte Temperaturmeßmöglichkeit, wobei nicht die Sondentemperatur oder die Stickstofftemperatur, sondern die Temperatur in 1 mm Gewebstiefe gemessen wird.
8.) Druckfreie Sonde und Sondenschlauch, wodurch Unfälle mit explodierenden Kryosonden vermieden werden.

Das Erbokryo-OP besteht im Prinzip aus einem 25 Liter Stickstoffgefäß, in welchem eine Heizung zum Druckaufbau sowie eine Niveauanzeige untergebracht ist.
Ebenfalls in dieser Kanne ist das elektromagnetische Kannenbodenventil, durch welches der Stickstoff in die Sonden gelangt. An der Sondenspitze sind ein Wärmeaustauscher, in welchem der flüssige Stickstoff verdampft und seinen Kälteinhalt abgibt und ferner die elektrische Heizung mit einer Kapazität von 120 bis 160 Watt sowie ein Temperaturzähler untergebracht. Als wichtige Merkmale des Gerätes gelten die zweifachen Drucksicherungen, wie auch ein geprüftes mechanisches Sicherheitsventil (van GERVEN - 16).

Beim Erbokryo-OP läßt sich jede gewünschte Gefriertemperatur zwischen minus 1 Grad Celsius und minus 196 Grad Celsius exakt mittels einem Digital-Vorwahlschalter einstellen. Diese Temperatur entspricht der in 1 mm Gwebstiefe gemessenen und wird laufend auf einer Digital-Temperaturanzeige mit einem Schwankungsbereich von plus / minus 10 Grad Celsius übermittelt.
Der Gefriervorgang wird durch einen Fußschalter eingeleitet, die Beendigung erfolgt durch vorherige Zeituhreinstellung oder wiederum mit Fußschalter. Danach wird automatisch auf Sondenheizung umgeschaltet, welche bis zur digital vorgewählten Heiztemperatur auftaut, wobei sich die Sonde vom Gewebe löst. Durch die Zusatzeinrichtung "Kryokaustik" wird dann mittels eines Schlüsselschalters bis plus 200 Grad Celsius aufgeheizt, bei welcher Temperatur sich die Elektronik automatisch abschaltet. Nach der Thermokaustik wird durch erneute Betätigung des Fußschalters bis auf Körpertemperatur abgekühlt, wonach die Sonde entfernt werden kann. Zur Sicherung und Kontrolle werden alle Funktionen wie Ein/Aus, betriebsbereit, gefrieren, Heizung, Störung, Zeituhr ein, Stickstoffniveau in der Kanne, Kanne leer, Füllen, Füllen beendet, wie auch Thermokaustik plus 200 Grad Celsius durch Signallampen angezeigt.
Die Firma Erbe - Elektromedizin hat mit der Erbokryo-Kaustik-Prostatasonde (Abbildung 7) die technische Voraussetzung zur Realisierung dieses Gedankens bei der Behandlung des Prostataadenoms und Karzinoms geschaffen.

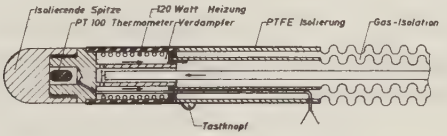
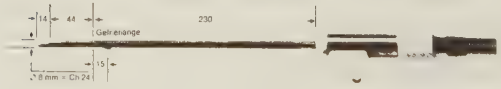


Abb. 7: Schematischer Aufbau der Kryokaustik-Prostata-Sonde, aus van GERVEN (16).

Durch die Sondenkaustik-Heizleistung von 160 bis 180 Watt - 24 V - 50 Hz lassen sich stufenlos Temperaturen von plus 42 Grad Celsius bis plus 200 Grad Celsius einstellen. Mit der speziellen Zusammenstellung einer Teflon (PTFE) Isolationsbeschichtung ist eine Sondenverkleidung gefunden worden, welche das Gewebe bei plus 200 Grad Celsius nicht ankleben läßt und nicht deformiert. Bei der Konzipierung dieser Sonde sind folgende Punkte in Betracht gezogen worden (van GERVEN - 16):

1.) Gefriergeschwindigkeit muß mindestens 160 Grad Celsius pro Minute betragen.
2.) Abtau- und Aufheizgeschwindigkeit von minus 160 Grad Celsius bis plus 200 Grad Celsius darf nicht länger als 30 Sekunden betragen.
3.) Die Verkleidung darf während dem Temperatursprung keine Risse aufweisen, kein Gewebe ankleben lassen und muß atoxisch sein.

Die Kühlleistung der Sonde ist von der nicht isolierten Oberfläche abhängig. Die hier verwendete Sonde hat einen Durchmesser von 8 mm und eine Länge von insgesamt 288 mm, wobei die eigentliche Gefrierstrecke 44 mm mißt (Abbildung 8). Die Teflonbeschichtung bietet extreme Temperaturleitfähigkeit bei geringer Beschichtungsdicke, so daß sich der Sondendurchmesser nur unwesentlich erhöht.



Prostatasonde

Abb. 8: Abmessungen der verwendeten Prostatasonde

Neben dem hier beschriebenen Modell gibt es noch andere kryochirurgische Gerätschaften und Methoden. MOLNAR und MITARBEITER (40, 41) entwickelten an der Technischen Hochschule München ein Handgerät, welches in einem Resektoskopschaft zur Anwendung kommt. Dieser Kühlapparat vereinigt an einem Handgriff einen aufgesetzten Stickstoffbehälter, die Kühlsonde, sowie eine prograde Optik, welche mit einem Kaltlichtprojektor verbunden wird. Das Gerät läßt eine präparative Kältechirurgie unter optischer Kontrolle zu. Die Kältefläche an der Spitze des Instruments wird dabei in das Gewebe - Prostata oder Blase - eingestochen, woraufhin darin kleine Eiskugeln gebildet werden. Am Handgriff lassen sich durch Tastendruck die Funktionen "kühlen und auftauen" auslösen. Die Tatsache, daß das Gerät durch einen Resektoskopschaft eingeführt wird, ermöglicht eine unmittelbare Folge von Vereisung und transurethraler Elektroresektion. Nachteilig für die Ausdehnung des Kältebezirks im biologischen Gewebe wirkt sich der relativ geringe Sondendurchmesser aus; weiterhin von Nachteil ist der eingeschränkte Wirkungsradius der prograden Optik, weil mit dieser nicht die gesamte Blase mit Blasenhals ausgeleuchtet werden kann.
REUTER (52, 53) bemängelt die Blindheit der Originalmethode, weil nach seiner Meinung nicht beurteilt werden kann, wieviel Gewebe um die Sonde herum der Kälteeinwirkung ausgesetzt ist, was zu erheblichen Fehleinschätzungen bei der Einfrierzeit, welche zum Ausmaß der Gewebedestruktion in Beziehung gebracht werden kann, führen soll. Er bevorzugt deshalb die endoskopische Kryochirurgie unter Zuhilfenahme eines Troicart-Zystoskops, welches direkt oberhalb der Symphyse in die Blase eingestochen wird. Die Lokalisation der transurethral eingeführten Kryosonde kann so kontrolliert und gegebenenfalls verändert werden. Ebenso kann die Ausdehnung des Kältebezirks optisch kontrolliert und ein Übergreifen auf nicht zu vereisende Strukturen - zum Beispiel Ureteren-Ostien - eindeutig verhindert werden. Nachtropfender, sich am Blasenboden ansammelnder Urin kann durch eine zusätzlich in die Blase eingestochene Aspirationsnadel abgesaugt werden. Die Verwendungsmöglichkeit verschiedener Kryosonden, die

sich durch Länge und Durchmesser der Gefrierfläche unterscheiden, erlaubt eine Anpassung an die jeweiligen Größenverhältnisse. Auch Blasentumoren werden von REUTER unter Troicartsichtkontrolle vereist. In den Händen des Erfahrenen ist dies sicherlich eine Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten, es bedeutet allerdings eine nicht unerhebliche Erweiterung des Eingriffs, zumal eine Anästhesie erforderlich ist, welche die Anwendung beim Risikopatienten in Frage stellen könnte.

Kurz erwähnt seien noch die offenen Sonden, welche jedoch nur bei Vereisung von Blasenkarzinomen an der eröffneten Blase von Bedeutung sind, was allerdings selten Anwendung findet. Es wird dabei der flüssige Stickstoff durch das offene System direkt auf den zu behandelnden Bezirk gesprüht.

B IV. Morphologische Befunde

Im Rahmen von GONDER, SOANES und SMITH (17) durchgeführter experimenteller Vereisungen der Prostata beim Kaninchen zeigt sich makroskopisch nach ca. 3 Wochen eine Größenverminderung der Drüse ohne weitere sichtbare äußere Veränderungen. Mikroskopisch beschreiben sie in ihren Untersuchungen eine Colliquationsnekrose nach fünf Tagen, eine Fibroblastenaktivität nach neun Tagen, ein beginnendes Wiedererwachsen der Epithelien ausgehend von den intaktgebliebenen Anteilen der Prostata nach vierzehn Tagen und nach zweiundzwanzig Tagen eine Reifung dieser Drüsenregenerate. Im mikroskopischen Bild findet sich dann eine mäßige Vernarbung in Verbindung mit einer minimal ausgeprägten entzündlichen Reaktion. Studien von MOLNAR (42) bestätigen die Drüsenregeneration. Jedoch sind keine Überschußneubildungen der präexistenten Gewebsstrukturen zu beobachten. Bei ihren Untersuchungen wurden Samenblasen des Kaninchens, welche die gleichen geweblichen Bauelemente wie die Prostata des Menschen aufweisen, vereist. Als Soforteffekt zeigt sich mikroskopisch ein Kälteoedem mit Desintegration des Stromagewebes und Ablösung des Drüsenepithels ohne Blutungen. Nach drei Tagen wird ein scharf abgegrenzter Kälteinfarkt beschrieben und nach sechzig Tagen finden sich Drüsenregenerate am Rande der Samenblase. Weiterhin wird auf eine auffallend geringe granulozytäre Infiltration und die Bildung von nur wenig narbigem Bindegewebe hingewiesen, was die Gewebefreundlichkeit dieser Methode unterstreicht. KOFLER (34) untersuchte menschliches Material, welches endourethral durch notwendig gewordene transurethrale Elektroresektion sofort oder bis zu fünf Monaten nach dem Kryoeingriff oder bei der Autopsie gewonnen wurde. Im einzelnen handelt es sich dabei um 25 Fälle von adenomatöser Prostatahypertrophie und 12 Fälle von Prostatakarzinom. Die Ergebnisse der letztgenannten Karzinomfälle zeigen oft reichlich erhalten gebliebene drüsige und solide Tumorzellverbände, was die schon von HOWARD (30) erhobene Ansicht bekräftigt, daß Neoplasmazellen auf Grund ihres höheren Wassergehaltes dem Kryoreiz mehr Widerstand entgegensetzen, als normale Zellen.

Die Tendenz zur adenomatösen Drüsenregeneration in den lumennahen Abschnitten wird von KOFLER (34) als eher gering angesehen. Er sieht die Ursache darin, daß bei der Vereisung die paraurethralen Drüsen als Ausgangspunkt der adenomatösen sogenannten Prostatahyertrophie zerstört und durch eine cirkumurethrale Narbe ersetzt werden, wodurch ein erneutes Einwuchern von erhalten gebliebenen glandulären Strukturen weitgehend verhindert wird.

Das histologische Bild der Kryo-Nekrose entspricht einer Sofort-Nekrose (GONDER - 17) ohne stark ausgeprägte entzündliche Infiltration. Auf die vaskuläre Stase mit Thrombosierung der Gefäße wurde hingewiesen. Parallel mit der Regeneration und Organisation des Narbengewebes verläuft die Nekroseabstoßung. Lumennahe Nekrosen werden mitunter in Form von größeren Adenomteilen abgestoßen, während in der Peripherie unter histiozytärem Abbau Kapillaren, mesenchymale Zellen mit Fibroblasten und glatten Muskelfasern entlang der devitalisierten aber durchgehend erhalten gebliebenen Faserstrukturen einwachsen (KOFLER - 34). Die Histologie nach Kryothermokaustik wurde von KELLER und VÖLTER (persönliche Mitteilung) beschrieben. Sie verwendeten für ihre Untersuchungen ein Prostataadenom unmittelbar nach transvesikaler Ektomie und fanden mikroskopisch bei der Mason-Goldner-PAS -Färbung eine mit vollkommen koagulierten Gefäßen einhergehende feuerrote, sich demarkierende oberflächliche Zone, welche den verbrannten obersten Zellschichten zugerechnet werden muß. Darunter zeigt sich ein Bezirk mit Colliquationsnekrosen und Blutungen und weiterhin als dritte Schicht ein der typischen Kryo-Nekrose entsprechender Bezirk mit interstitiellem Oedem, Plasmainsudation, Kältehämolyse und Gefäßthrombose. Wegen der anatomischen Nähe und der Gefahr der Mitvereisung der Blase soll noch der Kryoeffekt auf die Blasenschleimhaut erläutert werden. Die Vereisung der Harnblase des Hundes führt zu einem Nekrosebezirk mit nachfolgender transmuraler Narbe, welche Orte der Kalzifikation und Übereste von Muskelzellen enthält (KAPLAN - 31). Auch hier zeigt sich nur

eine geringgradig ausgeprägte entzündliche Reaktion. Perforation oder Darmläsionen werden nicht beobachtet, außer wenn der Darm direkt der Vereisungsstelle aufliegt. Auch SIGEL (64) betont ausdrücklich das Fehlen von Perforationen bei der Vereisung der Harnblase. Er beobachtet eine überwiegende Fibrotisierung des Zwischengewebes, eine vollständige Neubildung des Epithels sowie geringgradig neugebildete Muskulatur.

B V. Mitteilung über Komplikationen bei Anwendung der Kryothermokaustik der Prostata

Bei unsachgemäßer Plazierung der Therapiesonde besteht die große Gefahr der Mitvereisung und Mitverbrennung der Ureteren-Ostien, was besonders bei angehobenem Blasenboden leicht geschehen kann. Deshalb muß die Forderung nach präoperativer urethro-zystoskopischer Untersuchung der Harnblase gestellt werden. Eine im Rahmen einer experimentellen Studie von HOCHBERG und BLEYL (27) durchgeführte Vereisung beider Ostien von fünf Hunden führte regelmäßig zum Tod der Tiere infolge Abflußstörung und nachfolgender Urämie. Histologisch fand sich ein haemorrhagisches Oedem der Blasenwand mit Schwellung der Ostien. Die Folge war ein Abflußhindernis mit aufsteigender Infektion und nachfolgender Urämie und Urosepsis. Vor einer möglichen Stenosierung der Harnleiter-Ostien durch den Eingriff muß ebenfalls gewarnt werden.

Normalerweise werden in der Literatur keine Darmläsionen bei diesem Operationsverfahren beobachtet. Allerdings hat eine feste Verbindung von Darm und Harnblase, wie sie DIETERICH (8) im Experiment durch Kompression herstellte, eine vollständige Zerstörung der Darmwand mit nachfolgender Gangrän zur Folge. Dies mag damit zusammenhängen, daß bei einer solchen Verbindung wesentlich tiefere Temperaturen auf den Darm einwirken, als das unter normalen anatomischen Verhältnissen der Fall ist. Man muß immer an Verwachsungen zwischen Harnblase und Darm denken und diese eventuell präoperativ ausschließen. Zur Vermeidung dieser Gefahr muß man den sich ausbreitenden Kälteherd in Richtung Rektum durch digitale Untersuchung rechtzeitig erfassen. Eine genaue Plazierung der Sonde ist auch unter diesem Aspekt von entscheidender Bedeutung. Bei zu weitem Einführen oder zu langer Sonde bei kurzem Blasenhals, wird die Hinterwand der Blase berührt und an den Darm gedrückt, was unbemerkt zu einer Mitvereisung von dahinterliegenden Darmschlingen mit Perforation führen kann. STAEHLER (68) beschreit zwei derartige Fälle.

Die Gefahr von Blutungen ist bei der Vereisung wesentlich klei-

ner als bei der transurethralen Elektroresektion. Die Blutungsneigung ist im Gegensatz zur reinen Kryotherapie durch die Hitzekoagulation der zusätzlichen Thermokaustik noch weiter verringert. Bei Anwendung der Kryothermokaustik besteht allerdings die Gefahr von Verbrennungen, vor allem der Ureteren, der Blase und des Rektums; durch exakte Operationstechnik mit genauer Plazierung der Sonde und nicht zu langer Verschorfungszeit lassen sich derartige Komplikationen weitgehend vermeiden.

Die Wirkung extremer Kälte auf die großen Beckengefäße wurde von ASBACH (3) untersucht. Dabei zeigte sich nach Kälteexposition von ausgestrichenen und beidseits abgeklemmten großen Gefäßen eine erstaunliche Widerstandsfähigkeit ohne funktionelle Beeinträchtigung des Blutstromes. Wandläsionen, Aneurysmen und Thrombosen wurden nicht beobachtet. Demgegenüber beschreiben SCHROTT et al. (60) massive Blutungen aus umschriebenen Gefäßbärstungen nach Vereisung der durchbluteten Arteria abdominalis und der Vena cava inferior, sowie der Arteria und Vena Iliaca communis bei mehr als der Hälfte der Versuchstiere. Auch bei ihren Untersuchungen konnten diese Schäden nach vorhergehendem Ausstreichen der Gefäße vermieden werden. Die Gefahren für die großen Gefäße bei Operationen am Menschen sind durch eine sorgfältige Technik und Ausführung der Verfahrens wohl vollständig auszuschließen.

Die Gefahr einer aufsteigenden Entzündung und insbesondere einer Epididymitis ist wie bei jedem transurethralen Eingriff vorhanden.

Mögliche Gafahren können nach STAEHLER (68) unter Beachtung der folgenden Punkte weitgehend ausgeräumt werden:

1.) Gerät auf einwandfreie Funktion überprüfen.
2.) Messung des Blasenhalses; entsprechend der Länge wird die Sonde ausgewählt
3.) Ist nur eine Sonde vorhanden, sollte im Zweifelsfall unter Sicht mit dem Troicart-Zystoskop operiert werden.
4.) Blase entleeren und durch Luft-Auffüllung entfalten.
5.) Rektale Kontrolle.
6.) Voroperation - Vasotomie durchführen (Inzision des Vas deferens) zur Epididymitis-Prophylaxe.
7.) Vor dem Eingriff zystoskopisch über die Lage der Ostien informieren.

B VI. Zur Indikation

Die Kryothermokaustik bei prostatabedingter Blasenhalsobstruktion mit Blasenentleerungsstörungen ist eine ergänzende Behandlungsmethode zur offenen Prostatektomie und zur transurethralen Elektroresektion, welche sich in der Vergangenheit als gute Verfahren im Sinne einer radikalen Entfernung bzw. Verminderung des Adenoms und Karzinoms bewährt haben. Man muß sich vor einer möglichen Überforderung der Methode freimachen und Anwendungsgebiete dort suchen, wo sich eine wertvolle Bereicherung und effektive Ergänzung zu den konventionellen Behandlungsmethoden erwarten läßt (GOTTSCHALK - 18). Dieser Eingriff ist keine echte Alternative, sondern sollte lediglich bei Undurchführbarkeit der anderen Möglichkeiten im Sinne eines zu großen Operationsrisikos für den Patienten Anwendung finden.
Der große Vorteil des Verfahrens ist die äußerst geringe Belastung für den Patienten, welche durch eine extrem kurze Operationsdauer und die Möglichkeit, den Eingriff wegen der anästhetischen Eigenschaften der Kälte selbst lediglich in einer Schleimhautanästhesie durchführen zu können, erklärt werden kann.
Somit bietet sich die Kryothermokaustik der Prostata für solche Patienten an, bei denen wegen eines schlechten Allgemeinzustandes oder auf Grund chronischer oder dekompensierter Erkrankungen eine länger dauernde Operation schlecht möglich ist. Für diese Männer wäre der Dauerkatheter die einzige Alternative. Nach unabhängigen Angaben von HASCHEK (23) und PETERS et al. (49) kann die Zahl derjenigen Patienten, für die dies zutrifft, mit 5 - 10% aller anfallenden Fälle angegeben werden. Hier sei erwähnt, daß in Zusammenarbeit mit Internisten und unter Berücksichtigung der modernen Erkenntnisse in der Anästhesiologie diese Zahl sehr gering gehalten werden kann.

Von Nachteil ist, daß die Vereisung keine radikale adenomentfernung zu erlauben scheint. Auch ist fraglich, ob sich postoperativ nicht lediglich eine vorübergehende Wiederherstellung der Miktion einstellt.

Ziel der Behandlung ist es, den alten und chronisch kranken Patienten von dem sonst unumgänglichen Dauer-Katheter zu befreien. Es ist aber notwendig, die Kryothermokaustik der Prostata als eine Palliativmaßnahme zu unterstreichen, das heißt, es wird lediglich ein Defekt im Gewebe gesetzt. Bei der Indikationsstellung sollte neben der genauen Prüfung der Möglichkeit, den Patienten einer offenen Operation oder einer transurethralen Elektroresektion zuzuführen, eine weitere Lebenserwartung von mindestens einem Jahr, sowie Gehfähigkeit zur relativ langdauernden Nachbehandlung vorausgesetzt werden. Diese kritische Haltung mit begrenzter Indikationsstellung vertritt auch die Mehrheit der Vortragenden beim "Symposion über die Kältechirurgie in der Urologie von Oktober 1969 in Stuttgart" (OPELT - 45).

Fortgeschrittene Cerebralsklerose bedeutet für BRÜHL (5) eine Kontraindikation zur Kryochirurgie, da sie nach seiner Meinung ein längeres lebenswertes Leben unwahrscheinlich macht und somit den "katheterbefreienden" Erfolg des Eingriffs in Frage stellt. Er vergleicht Kryotherapie und transurethrale Elektroresektion (Tabelle 2) und sieht erhebliche Vorteile bei der transurethralen Elektroresektion, die in der Forderung nach einer rechtzeitig geplanten Resektion münden.

Tabelle 2 Vor- und Nachteile der Kryotherapie und der transurethralen Elektroresektion zur Behandlung der sogenannten Prostatahypertrophie nach BRÜHL (5)

Kryotherapie	TUR
keine Anästhesie	Anästhesie
nur palliativ	kurativ
ggf. ungezielte Vereisung	gezielte Resektion
lange DK-Nachbehandlung	sehr kurze DK-Behandlung
ausgedehnte Nekrosen	geringe Gewebsschädigung
langfristiger Harnwegsinfekt	blander Harnwegsinfekt
geringe Effektivität	große Effektivität
lange postop. Morbidität	kurze postop. Morbidität
langfristige Behandlung	

Hier sei angemerkt, daß er bei dieser Gegenüberstellung von einer gleichen Indikationsstellung für beide Verfahren auszugehen scheint. Die postoperative Morbidität ist bei der Kältetherapie wohl kaum länger als bei der transurethralen Elektroresektion. Nur sind die der Kryotherapie zugeführten Patienten in der Regel durch ihren schlechten Allgemeinzustand eher zu einer längeren postoperativen Behandlung verurteilt. Außerdem sei noch einmal auf die der Thermokaustik anzurechnende kleinkrümelige Nekrosenabstoßung hingewiesen, welche den Katheter leichter passieren können, als das bei den großfetzigen Nekrosen nach reiner Kryotherapie der Fall ist. Hierdurch wird die postoperative Katheterbehandlung verkürzt und das Ausmaß der Infektrate vermindert.
REUTER (53) vertritt den Standpunkt für eine erweiterte Indikationsstellung. Nach seiner Meinung sollte der Eingriff vorgenommen werden bei postoperativen Strikturen, bei akuten Prostatablutungen (unabhängig von deren Genese), zur Behandlung eines chronischen Prostataabszesses oder Tuberkulose und ferner bei Urinretentionen nach Apoplex.

Auch beim Prostatakarzinom kann das Verfahren Anwendung finden, obwohl hier von einem reinen palliativen Einfrieren des Tumors gesprochen werden muß (REUTER - 51). Nach HASCHEK (22) ist die Kältebiologie der karzinomatösen Zelle noch so wenig erforscht, daß die Einwirkung extremer Kälte auf das Prostatakarzinom über den nekrotisierenden Effekt hinaus noch nicht geklärt ist. In neuerer Zeit sprechen mehrere Untersuchungen für eine Beteiligung des Immunsystems (siehe Kapitel E: Ausblicke).

Kontraindikation

SCHLEGEL (57) berichtet über vier Patienten, bei denen die Kryochirurgie als Behandlungsmaßnahme nicht in Frage kommen konnte. Dabei handelt es sich im einzelnen um:

1.) einen Patienten mit einer Blasenkapazität von 15ml (Schrumpfblase). Das Einbringen von Luft in die Blase als Schutz vor Einfrierung der Ostien ist hier nicht möglich.
2.) einen Patienten mit bekanntem faustgroßen Blasenstein, der die Blase wie ein Ausgußstein ausfüllt.
3.) einen Patienten mit hochgradiger Coxarthrose. Die erforderliche Operationslagerung (Steinschnitt) ist hier nicht möglich.
4.) einen Patienten mit einem subvesical entwickelten Adenom und SCA von 1,5 cm. Hierbei ergibt sich die große Gefahr des Miteinfrierens der Umgebung.

C I. Eigenes operatives Vorgehen

Nach Prämedikation des Patienten mit Diazepam wird der Eingriff in Steinschnittlagerung vorgenommen. Wegen der analgetischen Eigenschaften der Kälte selbst ist lediglich eine Schleimhautanästhesie der Urethra mit Lidocain zu applizieren. Nach Blasenentleerung mittels Katheter wird diese mit 200 bis 300 ccm Luft gefüllt, um eine Mitvereisung der Blasenwand zu verhindern. Die Sonde wird dann transurethral eingeführt und durch rektale Palpation des Kontrollknopfes an der apex prostatae (Abbildung 5) eine exakte Lage der Gefrierfläche erreicht. Danach wird unter kontinuierlicher Kontrolle mit dem Gefriervorgang begonnen. Es ist leicht erkennbar, wenn die Drüse gefroren ist; die ungefrorene Rektumschleimhaut läßt sich dann über der eisharten Prostata hin und her schieben. Beim Aufheizen löst sich die vorher festgefrorene Sonde wieder, woraufhin die thermokaustische Phase angeschlossen wird. Von besonderem Vorteil ist die noch anhaltende Kälteanästhesie, weshalb diese extrem hohen Verbrennungstemperaturen für den Patienten keine Belastung bedeuten. Die Kältephase dauert vier bis fünf Minuten, die sich daran anschließende Hitzephase wird auf zwei Minuten begrenzt. Nach Beendigung des Eingriffs und Entfernung der Sonde läßt man die Luft aus der Blase entweichen und versorgt den Patienten abschließend mit einem 22 Charrier Dauerspülkatheter.
Postoperativ werden eine sorgfältige Katheterpflege und zur Infektionsprophylaxe täglich Blasenspülungen unter Zusatz von Antibiotika vorgenommen. Abschwellende Medikamente sowie orale Antibiotika werden nach Bedarf verabreicht.

Neben der hier durchgeführten blinden transurethralen Methode gibt es noch andere operative Vorgehensweisen (Tabelle 3):

Tabelle 3: Verschiedene operative Vorgehensweisen bei der Kryochirurgie der Prostata - nach GREEN (19)

1.) Die blinde transurethrale Technik
2.) Transurethrale Kryochirurgie unter Troicart-Sichtkontrolle mit Absaugmöglichkeit von nachtropfendem und sich an Blasenboden ansammelndem Urin
3.) Transperineale Freilegung der Prostata mit anschließender Vereisung
4.) Kombination von Kryochirurgie und transurethraler Elektroresektion

Wie bereits erwähnt, ist die blinde transurethrale Technik wegen der fehlenden Kontrollmöglichkeit einer möglichen Mitvereisung der Blasenwand und der Ureterenostien kritisiert worden, stellt aber für den Patienten die geringste Belastung dar. Auch die von REUTER (53) praktizierte Technik unter Troicart-Sichtkontrolle wurde bereits erwähnt. FLOCKS (13) berichtet über einen perinealen Operationsweg zur Kältebehandlung des Prostatakarzinoms und ROUVALIS (56) kombiniert die Kryochirurgie mit der Elektroresektion in einer Sitzung.
Alle diese Modifikationen des operativen Vorgehens bedeuten aber eine Erweiterung des Eingriffs mit erhöhter Belastung für den Patienten, was bei den zu operierenden Risikopatienten gerade vermieden werden soll.

C II. Krankengut

Von März 1978 bis Dezember 1978 wurden auf der urologischen Abteilung des Prosper-Hospitals Recklinghausen (Chefarzt Prof. Dr. med. R. Meridies) 25 Patienten wegen Prostatahypertrophie kryothermokaustisch behandelt. Das Alter der Männer schwankte zwischen 55 Jahren und 91 Jahren mit einem deutlichen Gipfel im siebten Dezennium (Abbildung 9).

Neun Patienten kamen mit einem akuten Harnverhalt in die Klinik, 8 Patienten waren Dauerkatheterträger in einer Zeitspanne seit zwei Wochen bis zwölf Monaten. Die restlichen 8 Patienten klagten über dysurische Beschwerden (Abbildung 10). Die Bestimmung des Resturins mittels Katheter ergab bei Aufnahme Werte zwischen 120 und 1800 ml (Tabellen 4 und 5).

In der Anamnese klagten alle Patienten über Beschwerden von Seiten der Lunge und des Herzens. Von 3 Männern wurde ein zurückliegender Myocardinfarkt angegeben, bei einem dieser 3 Patienten bestand außerdem eine cerebrale Ischämie mit flüchtigen Lähmungen. Siebenmal war ein Diabetes mellitus bekannt, viermal eine arterielle Hypertonie. In einem Fall bestand ein grauer und grüner Star. Bei dem mit 55 Jahren in dieser Untersuchungsreihe jüngsten Patienten handelte es sich um eine Niereninsuffizienz auf dem Boden einer chronischen Pyelonephritis im Stadium der kompensierten Retention (Kreatinin 9,2mg%) mit renaler Anämie (Hämoglobin 6,5g%) und renaler Hypertonie.
Bei allen Patienten wurde während der allgemeinen körperlichen Untersuchungen ein schlechter bis erheblich reduzierter Allgemeinzustand festgestellt. Im EKG zeigten sich bei 22 Patienten Veränderungen, bei der Thoraxdurchleuchtung wurden in 23 Fällen pathologische Befunde erhoben (Tabelle 6).

Die rektal-digitale Palpation der Vorsteherdrüse (Tabelle 7) ergab in 12 Fällen eine stark vergrößerte Prostata, wobei die

eindrucksvollste als Apfelgroß beschrieben wurde. Zehnmal fand sich eine mäßig vergrößerte Drüse, dreimal konnte keine nennenswerte Vergrößerung festgestellt werden. Die Konsistenz war in 18 Fällen prall elastisch bis weich, in den restlichen 7 Fällen derb bis hart.

Präoperativ lag bei 10 Patienten die histologische Begutachtung einer Stanzbiopsie vor (Tabelle 8). Dabei wurde im einzelnen fünfmal die Diagnose einer benignen Myoadenomatose gestellt, viermal konnte ein Prostatakarzinom als gesichert angenommen werden, bei einem Patienten fand sich ein unreifer, solider Krebs, wobei der Pathologe aber eher zu der Annahme eines Primär-Tumors der Blase neigte, welche durch einen verdächtigen Zystoskopiebefund (siehe unten) noch untermauert wurde. Bei allen Patienten mit der histologischen Diagnose Karzinom konnte rektal eine derbe, harte Prostata getastet werden.

Die sauren und Prostataphosphatasen waren bei allen Patienten im Bereich der Norm.

Ein bei Klinikaufnahme bestehender Harnwegsinfekt mußte in 14 Fällen auf Grund der Beurteilung von Zystoskopie, intravenösem Urogramm und Urinsediment angenommen werden.

Vor dem Eingriff wurden alle Patienten zystoskopiert (Tabelle 9). Dabei fand sich in 11 Fällen eine Zystitis; vierzehnmal konnte eine endovesikal vergrößerte Prostata und zwölfmal eine unterschiedlich stark ausgeprägte Trabekulierung der Blasenschleimhaut festgestellt werden. Bei dem bereits obengenannten Fall mit Verdacht auf primäres Blasenkarzinom sah man im zystoskopischen Bild deutlich eine Infiltration der Blasenwand.

Die pathologischen Befunde der bei allen Patienten präoperativ durchgeführten Infusionsurogramme sind in Tabelle 10 zusammengestellt. Es fanden sich bei 14 Männern mehr oder minder ausge-

prägte pyelonephritische Zeichen, bei 13 Männern eine Ausscheidungsverzögerung und bei 10 Patienten mußte eine Hohlraumerweiterung festgestellt werden.

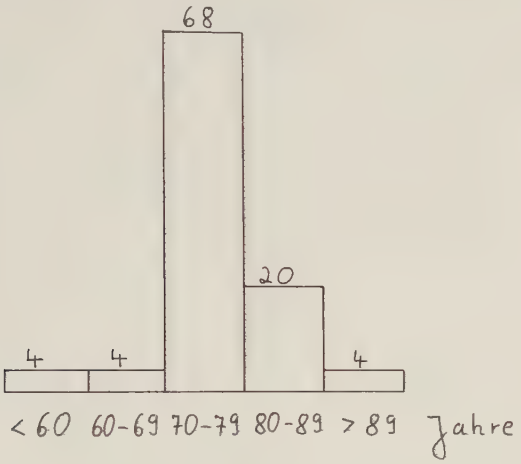


Abb. 9: Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektivs - Angaben in Prozent

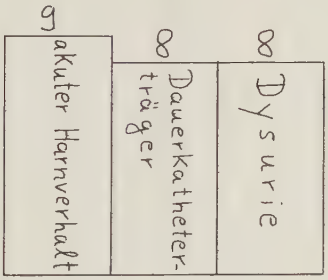


Abb. 10: Beschwerden der Patienten bei Klinikaufnahme - Angaben bezogen auf die Anzahl der Patienten

Tabelle 4: Präoperativ gemessene Resturinmenge (Katheterbestimmung) bei 25 für die Kryothermokaustik vorgesehene Patienten.

Pat.-Nr.:	Resturin (in ml)
1	150
2	170
3	1500
4	300
5	200
6	400
7	1000
8	600
9	1000
10	120
11	180
12	200
13	300
14	500
15	1800
16	1200
17	150
18	30
19	300
20	500
21	650
22	800
23	450
24	1400
25	1500

Tabelle 5: Präoperativ gemessene Resturinmenge (Katheterbestimmung) bei 25 für die Kryothermokaustik vorgesehene Patienten.

Resturin (in ml)	Anzahl der Pat.	%
kleiner 100	1	4
100 - 199	5	20
200 - 299	2	8
300 - 399	3	12
400 - 499	2	8
500 - 599	2	8
600 - 699	2	8
700 - 799	0	0
800 - 899	1	4
900 - 999	0	0
größer 1000	7	28

Tabelle 6: Pathologische Befunde bei der Bewertung des präoperativ angefertigten Elektrokardiogramms und der Röntgenaufnahme des Thorax bei 25 für die Kryothermokaustik vorgesehene Patienten.

Pat.-Nr.:	EKG	Rö.-Thorax
1	deutliche Erregungsrückbildungsstörungen	pulmonale Hypertonie, Silikose II. Grades Pleurakuppenschwiele li.
2	kompletter Rechtsschenkelblock	Silikose III! Grades Gefäßsklerose
3	Erregungsrückbildungsstörungen	Gefäßsklerose
4	Rechtsschenkelblock	Lungenemphysem allseits vergrößertes Herz Gefäßsklerose
5	altersentsprechend unauffällig	Lungenemphysem Aortensklerose
6	inkompletter Rechtsschenkelblock linksventriculäre Rückbildungsstörungen	schwere Emphysembronchitis dicke Pleuraschwiele beidseits Silikose, Aortensklerose pulmonale Hypertonie
7	inkompletter Rechtsschenkelblock vereinzelte ventriculäre Extrasystolen	Lungenemphysem, Gefäßsklerose Pleurakuppenschwiele beidseits
8	AV-Block I. Grades linksventriculäre Erregungsrückbildungsstörungen	Lungenemphysem Aortensklerose
9	Erregungsausbreitungsstörungen	altersentsprechend unauffällig
10	kompletter Rechtsschenkelblock Überleitungsverzögerung	schweres Lungenemphysem schwere Aortensklerose

Tabelle 6: (Fortsetzung)

Pat.-Nr.:	EKG	Rö.-Thorax
11	altersentsprechend unauffällig	Lungenemphysem
12	Linksschädigungszeichen vereinzelt ventriculäre Extrasystolen	metastasencerdächtige Verschattung links parakardial hochgradige Aortensklerose
13	intraauriculäre Erregungsausbreitungsstörungen ventriculäre Extrasystolen beginnender Schenkelblock	Lungenemphysem allseits vergrößertes Herz Lungenstauung
14	Erregungsrückbildungsstörungen Verdacht auf Linkshypertrophie	Lungenemphysem links verbreitertes Herz Aortensklerose
15	Erregungsrückbildungsstörungen	Lungenemphysem allseits verbreitertes Herz Gefäßsklerose
16	Rechtsschenkelblock Erregungsrückbildungsstörungen	Emphysembronchitis Aortensklerose
17	Zeichen eines alten Vorderwandinkarktes	Lungenemphysem Gefäßsklerose
18	altersentsprechend unauffällig	schweres Lungenemphysem beginnende Bronchopheumonie cor pulmonale
19	Linkshypertrophie	Verdacht auf pulmonale Hypertonie Aortenektasie
20	Zeichen eines alten Vorderwandinfarktes Extrasystolen	Emphysembronchitis Gefäßsklerose fraglich alte Tuberkulose

Tabelle 6: (Fortsetzung)

Pat.-Nr.:	EKG	Rö.-Thorax
21	kompletter Rechtsschenkelblock	Lungenemphysem Pleurakuppenschwielen beidseits
22	Sinustachykardie Linksschädigungszeichen	altersentsprechend unauffällig
23	Linksschädigungszeichen fraglicher alter Infarkt	Lungenemphysem Aortensklerose Pleuraschwielen beidseits
24	Erregungsrückbildungsstörungen	Emphysembronchitis chronisches cor pulmonale ausgeprägte Schwielen Gefäßsklerose
25	vereinzelt rechtsschenkelblockartig deformierte ventriculäre Extrasystolen	Lungenemphysem Aortensklerose mit Verdacht auf Aneurysma Silikose Schwiele rechts mit Schrumpfung des Unterlappens und fraglichem Einbezug des Mittellappens

Tabelle 7: Präoperative Beurteilung von Größe und Konsistenz der Prostata aufgrund des rektal-digital erhobenen Palpationsbefundes bei 25 für die Kryothermokaustik vorgesehene Patienten.

Palpationsbefund	Anzahl der Pat.	%
stark vergrößert	12	48
mäßig vergrößert	10	40
keine Vergrößerung	3	12
Konsistenz weich	18	72
Konsistenz hart	7	28

Tabelle 8: Histologische Befundung von 10 präoperativ vorgenommenen Stanzbiopsien bei dem Gesamtkollektiv von insgesamt 25 später kryothermokaustisch behandelten Patienten.

histologische Diagnose	Anzahl der Pat.	%
Myoadenomatose	5	50
Karzinom	5	50

Tabelle 9: Pathologische Befunde bei Beurteilung der präoperativ durchgeführten Zystoskopien bei 25 für die Kryothermokaustik vorgesehene Patienten.

Befund	Anzahl der Pat.	%
Cystitis	11	44
Schleimhaut-trabekulierung	12	48
endovesical vergrößerte Prostata	14	56
Infiltration der Blasenwand	1	4

Tabelle 10: Pathologische Befunde bei Beurteilung der präoperativ angefertigten intravenösen Urogramme bei 25 für die Kryothermokaustik vorgesehene Patienten.

Befund	Anzahl der Pat.	%
Ausscheidungs-verzögerung	13	52
Hohlraum-erweiterung	10	40
Pyelonephritische Zeichen	14	56

C III. Intra- und postoperative Ergebnisse

Die intra- und postoperativen Komplikationen sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Intra- und postoperative Komplikationen bei 25 kryothermokaustischen Eingriffen wegen Prostataadenom bzw. Karzinom (Beobachtungszeitraum bis zur Krankenhausentlassung).

Art der Störung	Anzahl der Pat.	%
intraoperative Zwischenfälle	0	0
Inkontinenz	1	4
schwere bullöse Cystitis	1	4
Blutung	1	4
Katheterverstopfung	0	0
Harnwegsinfekt	19	76

Intraoperativ wurde der Eingriff von allen Patienten sehr gut toleriert. Komplikationen irgendwelcher Art wurden in keinem der 25 Fälle beobachtet. In dem Beobachtungszeitraum bis zur Krankenhausentlassung, welcher durchschnittlich 10 Tage bis 2 Wochen nach der Operation umfaßte, waren eine Inkontinenz, eine schwere bullöse Zystitis, sowie eine Blutung am vierten postoperativen Tage zu verzeichnen, nachdem sich der Patient selbst den Katheter herausgerissen hatte. Katheterverstopfungen wurden nicht beobachtet. Ein Harnwegsinfekt mußte in 19 Fällen angenommen werden.

Bei Katheterentfernung - sieben Tage nach OP - kam es zu keinen Blutungen. Die Bestimmung des Resturins ergab Werte zwischen 0 und 750 ml (Tabelle 12). 15 Patienten konnten frei urinieren. 4 Patienten (Nr. 3, 6, 7 und 9) wurden nachträglich einer erfolgreichen transurethralen Elektroresektion zugeführt, weil sich nach Katheterentfernung kein zufriedenstellendes Resultat des Eingriffs in Form von fehlenden Restharn und freier Miktion

einstellte. Bei 6 Männern (Nr. 14, 15, 16, 21, 23 und 25) wurde wegen des schlechten Allgemeinzustandes auf einen weiteren Eingriff verzichtet und erneut ein Dauerkatheter angelegt.

Tabelle 12: Resturinmenge (Katheterbestimmung) nach Katheterentfernung, eine Woche nach dem Eingriff (in Klammern präoperativ gemessene Resturinmengen, vgl. Tabelle 4).

Pat.-Nr.:	Resturin (in ml)	
1	0	(150)
2	20	(170)
3	500	(1500)
4	0	(300)
5	0	(200)
6	750	(400)
7	250	(1000)
8	10	(600)
9	300	(1000)
10	20	(120)
11	10	(180)
12	40	(200)
13	30	(300)
14	200	(500)
15	200	(1800)
16	400	(1200)
17	0	(150)
18	50	(30)
19	80	(300)
20	0	(500)
21	180	(650)
22	60	(800)
23	400	(450)
24	60	(1400)
25	400	(1500)

Die eigenen postoperativen Ergebnisse bezüglich der verbleibenden Resturinmenge sind in Tabelle 13 zusammengefaßt.

Tabelle 13: Postoperativ gemessene Resturinmenge bei 25 wegen Prostataadenom bzw. -Karzinom kryothermokaustisch behandelten Patienten.

Resturin (in ml)	Anzahl der Pat.	%
0	5	20
bis 50	7	28
51 - 100	3	12
größer 100	10	40

D. Diskussion

Die Kryothermokaustik als Erweiterung der Kryochirurgie bei prostatabedingter Blasenhalsobstruktion mit Abflußbehinderung ist wie die reine Vereisung nicht als Alternative zur Enukleation und transurethralen Elektroresektion gedacht. Auch dieses Verfahren sollte nur bei solchen Patienten Anwendung finden, denen aus vorwiegend cardialen oder pulmonalen Gründen oder wegen eines schlechten Allgemeinzustandes keines der anderen Verfahren mit erhöhtem Operationsrisiko zugemutet werden kann. Diese Forderung zeigt sich schon deutlich am Alter des hier untersuchten Krankengutes (Abbildung 9). 17 der insgesamt 25 Patienten (gleich 68 %) waren zwischen 70 und 79 Jahre alt, 6 Männer (gleich 24 %) waren über 80 Jahre alt, darunter der Älteste mit 91 Jahren, und nur 2 Patienten (gleich 8 %) waren jünger als 70 Jahre. Die Kryothermokaustik muß also wie die Kryochirurgie vorwiegend ihren Platz in der Geriatrie haben (SOANES - 65). Die hier untersuchten Patienten waren alle in schlechtem bis erheblich reduziertem Allgemeinzustand mit deutlichen pathologischen Befunden außerhalb des urologischen Fachgebietes (Tabelle 6). Bei Klinikaufnahme waren 8 Patienten (gleich 32 %) bereits Dauerkatheterträger, 9 Patienten (gleich 36 %) kamen mit Harnverhaltung und mußten daraufhin primär mit Katheter versorgt werden, die restlichen 8 Patienten (gleich 32 %) hatten dysurische Beschwerden mit Restharnbildung (Abbildung 10, Tabellen 4 und 5). Auf Grund der rektalen Palpation, der Zystoskopie und des Infusionsurogramms mußte als Ursache für die Beschwerden bei allen Patienten eine über die Norm vergrößerte Prostata angenommen werden (Tabelle 7, 9 und 10).

Der Vorteil der Kryothermokaustik gegenüber der Kryochirurgie ist in einer geringeren Komplikationsrate zu sehen, wobei dieser Arbeit der intraoperative und postoperative Verlauf bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus zugrunde gelegt wurde. Die Tabellen 14 - 19 zeigen die von verschiedenen Autoren angegebenen

Komplikationen nach sogenannter Kryoprostatektomie.

Tabelle 14: Komplikationen bei 107 Patienten mit Kryochirurgie - nach NAGEL (43)

Frühkomplikationen		Spätkomplikationen	
postoperative Blutung	12	Spätblutung	8
Epididymitis	5	Inkontinenz	1
akute Pyelonephritis	4	Blasensteine	7

Tabelle 15: Komplikationen bei 100 Fällen von Kältechirurgie - nach SCHLEGEL (57)

intraoperative Komplikationen		Frühkomplikationen		postoperative Komplikationen	
starke Blutung	2	Blutungen (2-3 Tage nach OP)	4	paraurethraler Abszeß	1
Blasenperforation	2			Epididymitis	4
Harnröhren-Rektum-Fistel	1			Harnröhrenstriktur	2
				Blasensteine	3

Tabelle 16: Komplikationen bei 220 Patienten mit Kryoprostatektomie - nach HASCHEK (26)

OP-Mortalität	12	Thrombophlebitis	8
OP-Blutung	7	Ostitis pubis	1
Spätblutung	6	Blasensteine	6
instrumentelle Nekrosenentfernung	15	Inkontinenz	6
ascendierende Pyelonephritis	12	Rektum-Fistel	0
Epididymitis	9	Striktur	1

Tabelle 17: Komplikationen bei 240 Fällen mit einfacher Kältechirurgie und 160 Fällen von kombinierter Elektroresektion und Kältebehandlung - nach ROUVALIS (55)

240 Fälle mit Kältechirurgie		160 Fälle mit Kombination von Elektroresektion und Kältebehandlung	
Epididymitis	8	scrotales Ödem	5
scrotales Ödem	7	Meatusstriktur	3
Meatusstriktur	4	sekundäre Blutung	2
sek. Haemorrhagie	1	temporäre Inkontinenz	1
Gram-neg. Sepsis	6	keine Sepsis	
(davon Todesfälle)	5	kein Todesfall	

Tabelle 18: Komplikationen bei 100 Fällen mit Kältechirurgie - nach ORTVED (48)

Epididymitis	6	instrumentelle Nekrosenentfernung	10
Striktur	4	Ostitis pubis	1
Penisödem	8	Gram-neg. Sepsis	1
Blutungen	6	Todesfälle	3

Tabelle 19: Komplikationen nach 32 kryochirurgischen Eingriffen in der Prostata - nach LUTZEYER (36)

Frühkomplikationen		Spätkomplikationen (nach Entlassung)	
Letalität (OP-Folge)	0	Striktur	3
Lungenembolie	3	Inkontinenz	3
schwere Blutung	3	Harnwegsinfekt	28
		RH größer 100 ml nach 1 Jahr	18
		Rezidiv-Kryo	5
		Nach-TUR	5
		periurethritischer Abszeß	2

Vergleicht man diese Angaben über Komplikationen bei der reinen Kryochirurgie der Prostata mit den eigenen Ergebnissen bei zusätzlicher kaustischer Erwärmung der Vorsteherdrüse (Tabelle 11), so fällt auf, daß bei der erweiterten Methode keine Katheterverstopfungen durch Nekrosefetzen zu verzeichnen sind, was durch die feinkrümelige Gewebsabstoßung erklärt werden kann. Notwendig gewordene transurethrale Elektroresektionen von Nekrosefragmenten nach reiner Kryochirurgie werden in der Literatur häufig beschrieben: ORTVED (48), GREEN (20), HASCHEK (24), KISHEV (32). ROUVALIS (55) sieht die zurückbleibenden großfetzige Nekrosen als Hauptnachteil der Kryochirurgie an. Nach seiner Meinung verursachen diese häufiger eine Urosepsis, als das von anderen Methoden bekannt ist. LUTZEYER (36) weist außerdem auf sekundäre Blasensteinbildung und Harnverhalt durch Nekrosematerial hin. Diese voraussehbaren Komplikationen bedeuten für den Risikopatienten, welchem dieses Verfahren vorbehalten bleiben soll, eine ungleich größere Belastung, als das normalerweise schon der Fall ist. Aus dem gleichen Grunde kann eine routinemäßige Kombination von Vereisung und transurethraler Elektroresektion zur Prophylaxe einer komplizierten postoperativen Nekroseabstoßung (ROUVALIS - 56) als nicht sinnvoll angesehen werden. Durch die zusätzliche Anwendung der Thermokaustik werden wegen der anhaltenden Kälteanästhesie auf äußerst unbelastende Art und Weise kleinkrümelige Nekrosen geschaffen, welche durch den Katheter leicht passierbar sind - tägliche sorgfältige Katheterpflege und Blasenspülungen vorausgesetzt -. In diesem Punkt muß die Kombination von Kälte und Hitze als klarer Vorteil gegenüber der reinen Kältebehandlung, aber auch gegenüber Kombination mit der transurethralen Elektroresektion aufgefaßt werden.

Als Folge der fehlenden Katheterverlegung ist die Gefahr von stärker ausgeprägten Harnwegsinfektionen wesentlich herabgesetzt. Auch kommt es bei freiem Abfluß der kleinkrümeligen Nekrosen

seltener zur Blasensteinbildung. Bei der postoperativ beobachteten Infektrate von 76 % (Tabelle 11), bleibt zu berücksichtigen, daß auch vor dem Eingriff bei 56% der Patienten ein bestehender Harnwegsinfekt angenommen werden mußte, so daß nicht die Thermokaustik ursächlich dafür verantwortlich zu machen ist. Der Infekt bestand entweder schon präoperativ, oder ist durch unumgängliche Kathetermanipulation ausgelöst worden.

Im Vergleich zu anderen Autoren fällt weiterhin das Fehlen von intraoperativen und von Nachblutungen auf. Wir beobachteten zwar eine urethrale Blutung am vierten postoperativen Tage, doch muß diese wohl eher auf das Herausreißen des Katheters durch den Patienten zurückgeführt werden, als daß sie durch die Kryothermokaustik ausgelöst worden wäre. Für das Fehlen von Blutungen muß angenommen werden, daß die Kombination von vasculärer Stase durch die Gefrierung und Hitzekoagulation der oberflächlichen Gefäße bei der kaustischen Phase eine optimale Blutstillung gewährleistet. Histologische Befunde von KELLER und VÖLTER (persönliche Mitteilung) berichten über vollkommen koagulierte Gefäße der oberen Zellschichten und anämische Koagulationsnekrosen, Gefäßthrombosen und Kältehämolyse in tieferen Schichten.

Bei den beobachteten Patienten wurde postoperativ (Tabelle 11) lediglich eine Inkontinenz (Entlassung aus dem Krankenhaus mit Penisklemme) und eine zystoskopisch nachgewiesene Schwere bullöse Zystitis beobachtet. Es Besteht eine Diskrepanz zwischen den eigenen Frühergebnissn und den in der Literatur beschriebenen Komplikationen wie Epididymtis, Strikturen, Scrotal- und Penisoedeme, paraurethritische Abszesse, was auf das relativ geringere Gesamtkollektiv zurückgeführt werden kann.

Intraoperativ zeigten sich keinerlei Komplikationen (Tabelle 11), was sich mit der in der Literatur (STRAEHLER - 68) beschriebenen Erfahrung deckt, daß durch eine sorgfältige Beobachtung der

präoperativen Befunde und guter Operationstechnik Gefahren wie Ostienmitvereisung, Blasen- oder Rektumperforationen sowie die Mitbeteiligung der großen Beckengefäße frühzeitig erkannt und ausgeräumt werden können. Durch die zeitlich auf 2 Minuten kurzgehaltene kaustische Erwärmung wurde einer intraoperativen Verbrennung der die Sonde umgebenden Strukturen wie Harnröhre und Blase vorgebeugt. Während dieser zwei Minuten bleibt die Kälteanästhesie bestehen, so daß es intraoperativ auch zu keinen Unruhezuständen von Seiten des Patienten kommt. Das sowieso geringe Operationsrisiko bei Kältechirurgie wird durch die thermokaustisch bedingte Senkung der Blutungsbereitschaft noch weiter vermindert.

Bei der Betrachtung der postoperativen Ergebnisse anhand der Resturinmengen nach Katheterentfernung (Tabellen 12 und 13) wird festgestellt, daß eine spontane restharnfreie Miktion bei fünf Patienten (gleich 20 %) erreicht wurde. 7 Patienten (gleich 28 %) hatten Restharnwerte bis 50 ml bei intakter Miktion, in 3 Fällen (gleich 12 %) wurden Werte zwischen 50 und 100 ml registriert bei ebenfalls unbehinderter Miktion. Bei 10 Patienten (gleich 40 %) wurden auch nach dem Eingriff Resturinwerte von über 100 ml gemessen, sodaß in 4 Fällen (gleich 16 %) eine transurethrale Elektroresektion vorgenommen wurde und in den anderen 6 Fällen (gleich 24 %) erneut ein Dauerkatheter angelegt werden mußte, da ein anderes Verfahren wegen des erheblich reduzierten Allgemeinzustandes der Patienten auf keinen Fall vertretbar erschien. Diese letztgenannten 10 Fälle müssen als Mißerfolge angesehen werden. Vergleicht man diese Zahlen mit den Ergebnissen anderer Autoren (Tabellen 20 bis 24), so liegen die eigenen schlechten Resultate deutlich höher. HASCHEK (26) beschreibt schlechte Ergebnisse bei 15,6%, SCHLEGEL (57) berichtet über Resturinmengen von über 100 ml bzw. über Harnretention bei 11 % der Patienten, wobei in seiner Untersuchung zusätzlich 3 % des Kollektivs bis zum Zeitpunkt der Untersuchung verstorben waren.

LUTZEYER (36) berichtet über eine Mißerfolgsrate von 17 % nach einem Intervall von 3 Monaten und REVOL (54) verzeichnete Mißerfolge in 11 Fällen (= 13,6 %).

Tabelle 20: Postoperative Ergebnisse bei 100 Kryo-Patienten - nach SCHLEGEL (57)

Restharn	0	34 Patienten (34 %)
Restharn	bis 50 ml	46 Patienten (46 %)
Restharn	50 - 100 ml	6 Patienten (6 %)
Restharn	größer 100 ml	6 Patienten (6 %)
Harnretention		5 Patienten (5 %)
verstorben		3 Patienten (3 %)

Tabelle 21: Bewertung der Methode anhand von 205 registrierten Patienten mit Kryochirurgie - nach HASCHEK (26)

gute Ergebnisse (Restharn kleiner 50 ml)	173 Pat.	(84,4 %)
schlechte Ergebnisse (Restharn größer 50 ml)	32 Pat.	(15,6 %)

Tabelle 22: Restharnmenge in verschiedenen Zeitintervallen nach dem kryochirurgischen Eingriff (n = Zahl der nachuntersuchten Patienten) - nach LUTZEYER (36)

	nach 3 Mon. (n = 30)	nach 6 Mon. (n = 24)	nach 1 Jahr (n = 17)	nach 2 Jahren (n = 8)
0-50 ml	25 (83%)	19	12	4
50-200 ml	2)	4	4	2
200-400 ml	0) 17%	1	1	1
größer 400 ml	3)	0	0	1

Tabelle 23: Ergebnisse bei 63 Patienten mit Kältechirurgie - nach BRÜHL (5)

kein Restharn	41 Patienten	(65,1 %)
Restharn bis 100 ml	7 Patienten	(11,1 %)
Dauerkatheter (Restharn größer 100 ml)	15 Patienten	(23,8 %)

Tabelle 24: Postoperative Ergebnisse bei 73 Patienten mit Kryochirurgie - nach REVOL (54)

gute Ergebnisse (Resturin kleiner 50 ml)	55 Pat.	(75,5 %)
mittelmäßige Ergebnisse (Resturin größer 50 ml)	6 Pat.	(8,2 %)
Mißerfolge (weiterhin Dauerkatheter oder erneuter Eingriff, außer Kryo)	11 Pat.	(13,6 %)
Tod	1 Pat.	(1,5 %)

In diesem Zusammenhang sei auch auf einen möglichen Anstieg durch Rezidive zu einem späteren Zeitpunkt hingewiesen. HOCHBERG (29) berichtet über oftmalige erneute Adenomzunahme nach längerer Zeit. Eine plausible Erklärung für die eigene Mißerfolgsrate von 40 % kann nicht gegeben werden. KISHEV (33) spricht von einem gewissen Grad von Unvorhersehbarkeit des Kryoeffektes auf die prostatische Harnröhre. NAGEL (43) bestätigt dies anhand von Untersuchungsergebnissen in verschiedenen Zeitintervallen nach dem Kryoeingriff. Bei der Bewertung der Methode muß an dieser Stelle aber noch einmal die äußerst geringe Komplikationsrate bei Kryothermokaustik und die fehlende Operationsbelastung für den Patienten betont werden. Die relativ hohe Mißerfolgsquote scheint in diesem Zusammenhang akzeptiert werden zu können, wenn man bedenkt, daß die einzige Alternative für den Patienten der Dauerkatheter wäre. Voraussetzung für die Anwendung des Verfahrens muß eine strenge Indikationsstellung mit einer weiteren Lebenserwartung von mindestens einem Jahr sein (NAGEL - 44). Die Weiterführung dieses Gedankens ist die von BRÜHL (5) erhobene Forderung nach einer rechtzeitigen "Früh-TUR" mit größerer Radikalität im Sinne einer Prostatektomie, während die Kryothermokaustik als Palliativmaßnahme herausgestellt werden muß.

Bei der weiteren Beurteilung der eigenen Ergebnisse (Tabellen 12 und 13) muß die mit Restharnwerten bis 50 ml und unbehinderter Miktion größte Gruppe von Patienten (12 Fälle gleich 48 %) als gutes Ergebnis aufgefaßt werden. Ein zufriedenstellendes Ergebnis kann man bei der Patientengruppe mit Restharnwerten zwischen 50 und 100 ml annehmen (3 Patienten gleich 12 %).

Diese Ergebnisse sind unabhängig von der Dignität des zur Obstruktion führenden Prostatagewebes. In dem Patientengut dieser Studie sind fünf histologisch gesicherte Prostatakarzinome vertreten. Interessant ist die Tatsache, daß bei insgesamt 10

Stanzbiopsien der Vorsteherdrüse (gleich 40 % des Gesamtkollektivs) fünfmal (gleich 50 % bzw. 20 % des Gesamtkollektivs) die Diagnose Karzinom gestellt wurde. Bei allen 5 Patienten war außerdem ein verdächtiger rektaler Befund erhoben worden. Bei zwei weiteren auffälligen Palpationsbefunden im Sinne von Malignität wurde einmal durch die Stanze die Diagnose einer chronischen interstitiellen Prostatitis bei Adenomatose gestellt. Das zweite Mal wurde keine histologische Begutachtung vorgenommen, sodaß in diesem Fall ein Karzinom nicht ausgeschlossen werden kann. Bei den restlichen Fällen ohne Histologie bestand kein Anhalt für Malignität. Der primär oberflächlich zelldestruierende Effekt sowohl der Kälte als auch der Hitze scheint gleich zu sein beim Adenom und Karzinom, was sich mit den von GAGE (14) erhobenen Befunden deckt. Es waren postoperativ keine Unterschiede bei den beiden Patientengruppen festzustellen. Auch die Verträglichkeit des Eingriffs wurde von beiden Gruppen als gleich gut angegeben. Nach ABLIN (1) soll die Möglichkeit der Tumoraussaat durch die vasculäre Stase und Gefäßinfarzierung bei Kryothermokaustik der Prostata stark herabgesetzt sein. Über die immunologischen Aspekte kann im Rahmen dieser Studie keine Aussage gemacht werden. Bei den hier untersuchten Patienten war auch bei den Karzinomen die Drüse jeweils relativ gut abgrenzbar und in ihrer Größenvariation nicht unterschiedlich zu den behandelten Adenomen. Es bleibt aber zu bedenken, daß die Kapsel beim Karzinom oft durchbrochen wird und der Tumor sich im umgebenden Gewebe bei sehr starker Größenvariation festsetzt. SOANES (67) weist deshalb auf die Notwendigkeit verschiedener Sonden hin, nachdem zuvor eine exakte Größenbestimmung vorgenommen worden ist.

E. Ausblicke:

Immunologische Aspekte der Kryothermokaustik beim Prostatakarzinom

Die Beobachtung, daß nach Kryotherapie des Prostatakarzinoms auch Beschwerden schon bestehender Metastasen (ABLIN - 2, CULP - 7, GURSEL - 21) zurückgingen, führte zu der Annahme, daß diesem Verfahren neben der lokalen Zelldestruktion noch weitere Faktoren zugeschrieben werden müssen. Im Tierexperiment (SHULMAN - 61) fanden sich Anhaltspunkte für die Bildung von Autoantikörpern. Allgemein wird heute davon ausgegangen, daß durch den Kryoreiz die immunologische Abwehrfähigkeit des Patienten verstärkt werden kann, einerseits durch ein von der Prostata sezerniertes Autoantigen mit nachfolgender Antikörperbildung, und andererseits indirekt durch Veränderung immunsuppressiver Faktoren (ABLIN - 1, MARTINEZ - 37). Allerdings bedarf es zur Objektivierung dieser Annahmen noch weiterer Forschung. Für die Zukunft wäre es vorstellbar, unter genauer präoperativer Bewertung der allgemeinen Immunitätslage des Patienten, ein weiteres therapeutisches Werkzeug zur Behandlung des Prostatakrebses in die Hand zu bekommen.

F. Zusammenfassung

An einem Krankengut von 25 kryothermokaustischen Prostataoperationen, welche die Destruktion einer möglichst großen Anzahl von Zellen der Vorsteherdrüse zur Wiederherstellung eines freien Harnabflusses zum Ziel hatten, werden die Indikationsstellung, die Technik, die Komplikationen, sowie die postoperativen Ergebnisse besprochen und im Rahmen der urologischen Operationen erörtert. Die Kryothermokaustik der Prostata wird dabei als ein für den Patienten unbelastender und von der Technik her leicht auszuführender Eingriff herausgestellt.

Bei der Indikationsstellung wird ausdrücklich darauf hingewiesen, daß das Verfahren keine echte Alternative zu den konventionellen Methoden wie TUR oder abdominaler Enukleation darstellen soll, sondern lediglich für eine kleine Anzahl von Risikopatienten, denen aufgrund von Vorerkrankungen und eines schlechten Allgemeinzustandes keines der anderen Verfahren zugemutet werden kann, vorbehalten bleiben soll.

Die Vorteile einer kombinierten Kälte- und Hitzetherapie gegenüber der reinen Kryochirurgie werden hervorgehoben.

Eine intra- und postoperative Mortalität liegt beim hier untersuchten Krankengut nicht vor. Die postoperativen Komplikationen sind wesentlich geringer als bei anderen Verfahren. Es werden lediglich eine Inkontinenz und eine dem Eingriff anzulastende schwere Cystitis beobachtet. Im Vergleich mit der reinen Kryochirurgie fällt das Fehlen von Blutungen, sowie der durch feinkrümelige Nekrosenabstoßung erklärbare unbehinderte Katheterabfluß auf.

Die postoperativen Ergebnisse werden anhand von spontaner, katheterfreier Miktion, sowie den gemessenen Resturinmengen diskutiert. Dabei finden sich gute Ergebnisse in 48% der Fälle, ein zufriedenstellendes Ergebnis kann in 12% angenommen werden, die restlichen 40% müssen als Mißerfolge bezeichnet werden. Diese hohe Ver-

sagerquote muß bei der Unumgänglichkeit des sonst lebenslangen Dauerkathetertragens bzw. eines stark erhöhten Operationsrisikos bei den anderen Methoden, welche den hier untersuchten Patienten als Alternativen hätten angeboten werden können, in Kauf genommen werden.

Die Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede bei der Behandlung des Prostataadenoms oder -karzinoms. Auf die Notwendigkeit weiterer Forschung bezüglich der immunologischen Aspekte bei Anwendung des Verfahrens zur Therapie des Karzinoms der Vorsteherdrüse wird in einem gesonderten Kapitel hingewiesen.

6. Literaturverzeichnis

1.) ABLIN, R.J. and the Cryoimmunotherapeutic study group : A rational approach toward determing the candidacy of the prostatic cancer patient for cryoimmunotherapy
Eur. Surg. Res. 8 481 - 488 (1976)

2.) ABLIN, R.J., W.A. SOANES and M.J. GONDER : Prospects for Cryo-Immunotherapy in cases of Metastasizing Carcinoma of the ptostate
Cryobiology 8 271 - 279 (1970)

3.) ASBACH, H.W., W. BERSCH und K. HOCHBERG : Die Wirkung extremer Kälte auf große Gefäße
Urologe A 14 150 - 153 (1975)

4.) BREEDIS, C. : The action of extreme cold on leukemic cells of mice
J. Exp. Med. 76 221 - 240 (1942)

5.) BRÜHL, P. und H. TÜMMERS : Zur Wertigkeit der Kältechirurgie im Behandlungsplan des Prostata-adenoms
Z. Urol. Nephrol. 70 129 - 135 (1977)

6.) COOPER, I.S. : Cryogenic surgery -- a new method of destruction or exstirpation of benign or malignant tissues
New Engl. J. Med. 268 743 - 749 (1963)

7.) CULP, D.A. : The use of cryosurgery in the management of carcinoma of the prostate
Prog. Clin. Biol. Res. 6 219 - 222 (19

8.) DIETERICH, F., E. GOTTSCHALK, K. ELTAHIR und H. WÖLLNER : Tierexperimentelle Untersuchungen zur Kryochirurgie der Harnblase -- Die Gefahren für den Darmtrakt
Zschr. Urol. 66 431 - 436 (1973)

9.) Mc DONALD, J.H., C.B. TAYLOR and N.J. HECKEL : Rapid freezing of the bladder: an experimental and clinical study J. Urol. 64 326 - 337 (1950)

10.) DOW, J.A., J.D. COUGHLIN and K. WATERHOUSE : Lethal freezing temperatures of the surgical capsule and cryosurgery of the prostate J. Urol. 104 459 - 462 (1970)

11.) DOW, J.A. and K. WATERHOUSE : Effects of thermal conductivity and solute concentration on cryosurgery of the prostate Int. Surg. 53 251 - 259 (1970)

12.) FAY, T. and G.C. HENNY : Correlation of body segmental temperature and its relation to the location of carcinomatous metastasis. Clinical observations and response to methods of refrigeration Surg. Gynec. Obst. 66 512 - 524 (1938)

13.) FLOCKS, R.H., C.M.K. NELSON and D.L. BOATMAN : Perineal cryosurgery for prostatic carcinoma J. Urol. 108 933 - 935 (1972)

14.) GAGE, A., M.J. GONDER, W.A. SOANES and F.G. EMMINGS : Cancer Cryotherapy Mil. Med. 132 550 - 560 (1967)

15.) GERLACH, J., G. PESCHEL, E. SCHUBERT, H. SPULER und K. STUCKE : Grundlagen der operativen Anwendung tiefer Temperaturen in der Klinischen Medizin Z. Ges. Exp. Med. 140 248 - 255 (1966)

16.) van GERVEN, H. : Die technische Ausrüstung zur Kryokaustik Techn. Med. 7 102 - 104 (1977)

17.) GONDER, M.J., W.A. SOANES and V. SMITH : Experimental prostate cryosurgery Invest. Urol. 1 610 - 619 (1963/64)

18.) GOTTSCHALK, E., F. DIETERICH und K. ELTAHIR : Kryochirurgie
Zbl. Chir. 98 956 - 967 (1973)

19.) GREEN, N.A. : Cryosurgery of the prostate gland
Ann. R. Coll. Surg. Engl. 59
288 - 297 (1977)

20.) GREEN, N.A. : Cryosurgery of the prostate gland in the unifit subject -- Kryochirurgie der Prostata bei Risikopatienten, United Norwich Hospitals
Urologe A 9 222 (1970)

21.) GURSEL, E., M. ROBERTS and R.J. VEENEMA : Regressions of prostatic cancer following sequential cryotherapy of the prostate
J. Urol. 108 928 - 932 (1972)

22.) HASCHEK, H. : Kältechirurgie der Prostata, vorläufige Mitteilung
Urologe 7 103 - 107 (1968)

23.) HASCHEK, H. und W. DWORSCHAK : Vereisung der Prostata
Urol. Int. 24 153 - 159 (1969)

24.) HASCHEK, H. : Kryochirurgie der Geschwulstbildungen am Blasenhals
Urologe A 9 74 - 76 (1970)

25.) HASCHEK, H. : Die instrumentelle Kältechirurgie an der Prostata
Ver. Ber. dtsch. Ges. Urol. 23
139 - 145 (1971)

26.) HASCHEK, H. : Cryosurgery of prostate adenoma, evaluation of the method
Prog. Clin. Biol. Res. 6 73 - 80 (1976

27.) HOCHBERG, K. und U. BLEYL : Die Kältechirurgie der Harnblase, eine experimentelle Studie
Urologe 8 211 - 217 (1969)

28.) HOCHBERG, K., M. MOSTAGHI und L. RÖHL : Die Wirkung extremer Kälte auf Tumoren: Experimentelle Untersuchungen am Fremdkörpersarkom der Ratte
Urologe 8 344 - 348 (1969)

29.) HOCHBERG, K. : Die Kältechirurgie des Prostataadenoms
Therapiewoche 22 3036 - 3041 (1972)

30.) HOWARD, E. : Freezing points of normal and neoplastic tissues and their changes during autolysis
Am. J. Cancer 23 87 - 93 (1935)

31.) KAPLAN, J., S. BROSMAN, L. KAPLAN and H. KUDISH : The effect of cryogenic freezing of the dog bladder
J. Urol. 97 261 - 270 (1967)

32.) KISHEV, S.V., J.D. COUGHLIN and J.A. DOW : Late results following cryosurgery of the prostate (a clinical study and panendoscopic study of 80 patients)
J. Urol. 104 893 - 897 (1970)

33.) KISHEV, S.V., J.D. COUGHLIN and J.A. DOW : Spätergebnisse nach Kryochirurgie der Prostata
Urologe A 10 130 - 131 (1971)

34.) KOFLER, K. : Morphologische Befunde zur Kryochirurgie der adenomatösen sog. Prostatahypertrophie und des Karzinoms der menschlichen Prostata
Urol. int. 24 439 - 459 (1969)

35.) LOVELOCK, J.E. : Biophysical aspects of freezing and thawing of living cells
Proc. Roy. Soc. med. 47 60 - 68 (1954)

36.) LUTZEYER, W., B. TERHORST und H. SIEBERTS : Kryochirurgie in der Urologie
Aktuelle Chir. 10 325 - 334 (1975)

37.) MARTINEZ-PINEIRO, J.A. et al. : Cryo-immunological response in prostatic cancer
Actas Urol. Esp. 2 23 - 32 (1978)

38.) MAZUR, P. : Manifestations of injury in yeast cells exposed to subzero temperatures
J. Bact. 82 662 - 672 (1961)

39.) MERYMAN, H.T. : Tissue freezing and local cold injury
Physiol. Rev. 37 233 - 251 (1957)

40.) MOLNAR, S., K.P. LANGE und J.H. ZIEMANN : Kryochirurgisches Universalgerät in der Ausführung für transurethrale Operationen
Urologe 7 107 - 109 (1968)

41.) MOLNAR, S., G. FLACHENECKER, K.P. LANGE und J.H. ZIEMANN : Kryochirurgie unter Sichtkontrolle
Urol. int. 24 177 - 187 (1969)

42.) MOLNAR, S., H. UEBEL, C.C. SCHNEIDER, G. FLACHENECKER, K.P. LANGE und J.H. ZIEMANN : Studien zur Anwendbarkeit der Kryochirurgie in der Urologie
I. Homogene Nukleation an der Samenblase von Kaninchen
Urologe 7 215 - 223 (1968)

43.) NAGEL, R. und H. MARQUARDT : Late results following cryosurgery of the prostate in 107 high-risk patients
Prog. Clin. Biol. Res. 6 67 - 72 (1976)

44.) NAGEL, R. und H. MARQUARDT : Late results following cryosurgery of the prostate in 111 high-risk patients
Eur. Urol. 2 79 - 81 (1976)

45.) OPELT, B. : Symposium über die Kältechirurgie in der Urologie vom 24. und 25. Oktober 1969 in Stuttgart
Urologe A 9 98 - 100 (1970)

46.) OPELT, P. und N. ZEMAN : Bericht über den V. Kongreß der Internationalen Gesellschaft für Endoskopie und Röntgenkinematographie in Stuttgart vom 2. 5. 1968 - 5. 5. 1968
Urologe 7 225 - 227 (1968)

47.) OPENCHOWSKI, Ph. : Sur l'action localisée du froid, appliqué a la surface de la région corticale du cerveau
Compt. rend. Soc. de biol. 5
38 - 43 (1883)

48.) ORTVED, W.E., F.M. O'KELLY, I.A.D. TODD, J.B. MAXWELL and M.R. SUTTON : Cryosurgical Prostatektomie, a report of 100 cases
Brit. J. Urol. 39 577 - 583 (1967)

49.) PETERS, H.J., G. POPA, G. LUDWIG und J. POTEMPA : Früh- und Spätergebnisse nach kryochirurgischer Behandlung der Blasenhalsobstruktion
Urologe A 14 137 - 143 (1975)

50.) De QUERVAIN, F. : Le traitement du cancer de la vessie par la neige d'acide carbonique
Rev. méd. Suisse rom. 47 259 - 264 (1927)

51.) REUTER, H.J. : Die Kältechirurgie im Rahmen der Prostataoperationen
Urol. int. 24 145 - 152 (1969)

52.) REUTER, H.J. : Die endoskopische Kältechirurgie von Prostata - und Blasentumoren (Erfahrungen in 300 Fällen) Z. Urol. 63 531 - 540 (1970)

53.) REUTER, H.J. : Endoskopic cryosurgery of prostate and bladder tumors J. Urol. 107 389 - 395 (1972)

54.) REVOL, M., G. FAURE, P. DELANNOY, G. CLOUYE, P. JOIRE et F.X. GUEDEL : Bilan de 91 cryochirurgies prostatiques au protoxyde d'azote avec l'appareil de Sesia J. Urol. Nephrol. 83 468 - 470 (1977)

55.) ROUVALIS, P. : Der heutige Stand der Kältechirurgie der Prostata und unsere Erfahrung in 400 Fällen Urologe A 9 279 - 281 (1970)

56.) ROUVALIS, P. : Die transurethrale Behandlung des Prostataadenoms durch Kombination von Elektroresektion (TUR) und Kältechirurgie Endoscopy 4 32 - 36 (1972)

57.) SCHLEGEL, W., A. KELAMI und A. SCHAFF : Erfahrungen mit der kryochirurgischen Behandlung der Prostataerkrankungen bei 100 Patienten Urol. int. 31 183 - 190 (1976)

58.) SCHROTT, K.M., A. SIGEL und Th. SCHMIDT : Das Verhältnis zwischen Sondengröße, Gefriergeschwindigkeit und Zelltod in der Kryotherapie Urologe 8 164 - 167 (1969)

59.) SCHROTT, K.M. und A. SIGEL : Untersuchungen über die Gefriergeschwindigkeit des neuen Kältedüsensystems Urologe A 9 295 - 297 (1970)

60.) SCHROTT, K.M., A. SIGEL und P. HERMANEK : Nebenwirkungen der Kryotherapie auf große Gefäße
Urologe A 10 73 - 80 (1971)

61.) SCHULMAN, S., C. YANTORNO, W. SOANES, M. GONDER and E. WITEBSKY : Studies on organ specifity XVI Urogenital tissues and autoantibodies
Immunology 10 99 (1966)

62.) SIGEL, A. und K.M. SCHROTT : Die Apparatur der Kryochirurgie
Urologe 6 367 - 371 (1967)

63.) SIGEL, A. und K.M. SCHROTT : Kältebehandlung des Blasenkrebses
Urologe 6 190 - 196 (1967)

64.) SIGEL, A., K.M. SCHROTT und G. HELLER : Die Reaktion der gesunden Harnblase auf extreme Kälteläsion -- Experimentelle Untersuchungen mit flüssigem Stickstoff
Urologe 6 312 - 321 (1967)

65.) SOANES, W.A., M.J. GONDER and S. SHULMAN : Cryosurgery of the Prostate in the elderly male
Proceedings, 7th int. Congr. of Gerontology 4 73 (1966) Vienna

66.) Soanes, W.A., M.J. GONDER and S. SHULMAN : Apparatus and technique for cryosurgery of the prostate
J. Urol. 96 508 - 511 (1966)

67.) SOANES, W.A. and M.J. GONDER : Use of cryosurgery in prostate cancer
J. Uro. 99 793 - 797 (1968)

68.) STAEHLER, G. : Komplikationen nach kryochirurgischen Operationen an der Prostata
Münch. med. Wschr. 116 23 - 26 (1974)

69.) VÖLTER, D. : Kompendium der Urologie. 1. Auflage
Stuttgart, New York Gustav Fischer
(1978)

70.) WALZEL, C. : Der heutige Stand der Kryochirurgie
Chirurg 49 202 - 208 (1978)

Herrn Prof. Dr. med. Meridies danke ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas und die geduldige Unterstützung, sowie für die vielen Gespräche bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf

1953/30. 4.	Geboren als Sohn des Dr. med. Franz Hillejan und seiner Ehefrau Helene, geb. Schulze-Weddeling, in Herten, Krs. Recklinghausen
1959/ 1. Halbjahr	Besuch der Volksschule in Herten-Scherlebeck
1959/ 2. Halbjahr bis 1963	Besuch der Paulusschule in Recklinghausen
1963 - 1972	Schüler des Hittorf-Gymnasiums in Recklinghausen
1972/Mai	Abitur am Hittorf-Gymnasium in Recklinghausen
1972 - 1973	Wehrdienst als Sanitäter in der Skt. Barbara Kaserne, Dülmen
1973 - 1974	Krankenpflegetätigkeit im Knappschafts-krankenhaus in Recklinghausen
1974/Wintersemester bis 1975 Wintersemester	Studium der Geologie an der Ruhr-Universität Bochum (nachträglich als medizinische Fachsemester anerkannt)
1975 Wintersemester	Immatrikulation im 3. Semester Medizin an der Universität Düsseldorf
1977/März	Ärztliche Vorprüfung bestanden
1978/März	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung erfolgreich abgeschlossen
1979/Sommersemester	Student im 10. Semester Medizin an der Universität Düsseldorf

Düsseldorf, den 23.3.79

Jean-Josef Hillejan